



FARMACOLOGIA

Texto e Atlas

Heinz Lüllmann
Klaus Mohr
Lutz Hein

7ª Edição



Farmacologia geral

13

Farmacologia especial

101

Tratamento de doenças específicas

321

Literatura complementar

367

Glossário

369

Relação de fármacos

375

Índice

403

L955f Lüllmann, Heinz.
Farmacologia : texto e atlas [recurso eletrônico] / Heinz
Lüllmann, Klaus Mohr, Lutz Hein ; tradução e revisão técnica:
Augusto Langeloh. – 7. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2017.

Editado como livro impresso em 2017.
ISBN 978-85-8271-381-5

1. Farmacologia. I. Mohr, Klaus. II. Hein, Lutz. III. Título.

CDU 615

Heinz Lüllmann

Institut für Pharmakologie, Universität Kiel

Klaus Mohr

Pharmakologie und Toxikologie,
Pharmazeutisches Institut, Universität Bonn

Lutz Hein

Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Lehrstuhl Pharmakologie, Universität Freiburg

FARMACOLOGIA

Texto e Atlas

7ª Edição

Com 174 ilustrações coloridas elaboradas por Jürgen Wirth

Tradução e revisão técnica desta edição:

Augusto Langeloh

Professor aposentado de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (ICBS/UFRGS).

Mestre e Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Versão impressa
desta obra: 2017



2017

Obra originalmente publicada sob o título *Taschenatlas pharmakologie*, 7th edition, autoria de Heinz Lüllmann, Klaus Mohr e Lutz Hein.
ISBN 9783137077077

Copyright ©2015, of the original German edition, by Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Germany.

Gerente editorial: *Leticia Bispo de Lima*

Colaboraram nesta edição:

Editora: *Simone de Fraga*

Capa: *Márcio Monticelli*

Imagem da capa: ©shutterstock.com / Pavel Kubarkov, *Colorful medication and pills*

Preparação de originais: *Frank Holbach Duarte*

Leitura final: *Caroline Castilhos Melo*

Editoração: *Clic Editoração Eletrônica Ltda.*

NOTA

A farmacologia é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a própria experiência clínica ampliam nosso conhecimento, são necessárias modificações na terapêutica, em que também se insere o uso de medicamentos. Os autores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis em um esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, os leitores devem confirmar essas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula completa de qualquer medicamento que pretendam administrar para se certificarem de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas precauções e contraindicações para seu uso. Essa recomendação é importante em particular em relação a medicamentos introduzidos recentemente no mercado farmacêutico ou raramente utilizados.

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
ARTMED EDITORA LTDA., uma empresa do GRUPO A EDUCAÇÃO S.A.
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 Porto Alegre RS
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

Unidade São Paulo
Rua Doutor Cesário Mota Jr., 63 – Vila Buarque
01221-020 São Paulo SP
Fone: (11) 3221-9033

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

Prefácio

Anualmente, na União Europeia, são registradas como medicamentos cerca de 25 novas moléculas, das quais cerca de 10 são medicamentos com um mecanismo de ação “novo”. Nem sempre “novo” significa “melhor”, e é por isso que os novos medicamentos são avaliados quanto ao custo-benefício, ou seja, para comprovar se o novo fármaco representa um avanço terapêutico em relação aos fármacos já existentes, justificando eventuais aumentos de custos para a comunidade.

As inovações desenvolvidas pelos fabricantes de medicamentos, o processo de aprovação e a avaliação dos benefícios formam a base de um tratamento farmacológico bem-sucedido, mas é primordial não esquecermos que o indivíduo é o alvo do tratamento ideal. Essa “arte do tratamento” determina que os mecanismos de ação farmacológica não devem ser somente memorizados.

Farmacologia: texto e atlas revela aos estudantes de medicina, odontologia e farmácia, bem como outros interessados em fármacos,

os mecanismos de ação farmacológica conhecidos. É dada ênfase especial à compreensão, pois hoje conhecimentos meramente factuais como dosagens são rapidamente obtidos na internet. Para fins de entendimento, as relações são apresentadas graficamente; os mecanismos de ação, evidenciados; e os novos fármacos, incluídos entre os já existentes. Muitas figuras, quadros e textos foram completamente revisados e 14 painéis ilustrativos novos foram criados. Tratamentos especiais e modernos, como os anticorpos contra doenças malignas e os inibidores de cinases, foram reunidos em tabelas.

Com esta 7ª edição, comemoramos o 25º aniversário do *Farmacologia: texto e atlas*, o qual foi criado pelo Prof. Heinz Lüllmann juntamente com Albrecht Ziegler, Klaus Mohr e Jürgen Wirth. Prof. Lüllmann faleceu pouco antes da conclusão desta nova edição, dedicada a ele.

**Klaus Mohr
Lutz Hein
Jürgen Wirth**

Prefácio da 1ª edição

A farmacologia é, em sentido estrito, a ciência dos medicamentos. *Farmacologia: texto e atlas* apresenta, de forma resumida, a ciência dos medicamentos, com textos e figuras correspondentes posicionados lado a lado. A primeira parte, *Farmacologia geral*, ocupa-se de aspectos que independem dos fármacos específicos, como, por exemplo, formas farmacêuticas, absorção, distribuição e excreção de fármacos; modelos moleculares do mecanismo de ação dos fármacos. Na segunda parte, *Farmacologia especial*, são apresentados os diversos grupos de fármacos, enfatizando-se aspectos funcionais e terapêuticos: na discussão prevalece o modo de ação nas funções corporais, bem como suas possibilidades de uso terapêutico decorrentes, sobre as características químicas.

Com o emprego de quadros e esquemas, procurou-se, por meio dos "modelos visuais", esclarecer inter-relações complicadas. O uso de apresentações diagramáticas levou à redução de estruturas e sistemas complexos. Assim, por exemplo, abriu-se mão da apresentação de pormenores anatômicos para não prejudicar a clareza das figuras. A apresentação de substâncias, órgãos e sistemas obedeceu a uma hierarquia dentro de cada tema correspondente. Dessa forma, não foram obedecidas relações de proporcionalidade. Cores e tamanhos diferenciavam aspectos de maior ou menor importância. As representações e os textos apresentados na página oposta complementam-se reciproca-

mente. As figuras devem permitir uma visualização geral das características e inter-relações farmacológicas. Além disso, a apresentação deve facilitar o entendimento e a memorização das informações dos inúmeros fármacos.

Este livro é dirigido a um amplo grupo de leitores, proporcionando a aquisição rápida de conhecimentos básicos e informações farmacológicas a estudantes de medicina, odontologia e farmácia. É desejo dos autores que o aprendizado aqui obtido proporcione aos estudantes a aquisição de conhecimentos como complemento das aulas teóricas e dos inúmeros livros-texto na construção do saber científico. *Farmacologia: texto e atlas* também auxiliará médicos e farmacêuticos no sentido de recordar conhecimentos já adquiridos e visualizar rapidamente as inter-relações farmacoterapêuticas. Por fim, será útil a todos aqueles que estão interessados na terapêutica medicamentosa.

Agradecemos ao Sr. Dr. L. Matéfi (Basel), à Sra. Prof^a. Dr^a. Renate Lüllmann-Rauch, ao Sr. Conselheiro J. Mohr e ao Sr. Dr. H.J. Pfänder (todos de Kiel) pelo auxílio na elaboração das tabelas. À Biblioteca Nacional da Áustria agradecemos pela cessão de um fac-símile do Codex Constantinopolitano.

**Heinz Lüllmann
Klaus Mohr
Albrecht Ziegler
Jürgen Wirth**

Sumário

Farmacologia geral	13
1 História da farmacologia	14
1.1 História da farmacologia	14
2 Fontes dos fármacos	16
2.1 Droga e substância ativa	16
2.2 As plantas autóctones europeia como fontes de medicamentos eficazes	18
2.3 Proteínas humanas como medicamentos	20
2.4 O desenvolvimento dos fármacos	22
2.5 Avaliação de medicamentos	24
2.6 Fármacos análogos e diversidade de denominações	26
3 Vias de administração de fármacos	28
3.1 Formas farmacêuticas para uso oral	28
3.2 Administração de fármacos por via inalatória	30
3.3 Medicamentos dermatológicos	32
3.4 Distribuição no organismo	34
4 Locais de ação nas células	36
4.1 Possíveis locais da ação dos fármacos	36
5 Distribuição no organismo	38
5.1 Barreiras externas do organismo	38
5.2 Barreiras sangue-tecido	40
5.3 Passagem pela membrana	42
5.4 Transporte de fármacos	44
5.5 Possíveis modos de distribuição dos fármacos	46
5.6 Ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas	48
6 Eliminação dos fármacos	50
6.1 O fígado como órgão excretor	50
6.2 Biotransformação de fármacos	52
6.3 Biotransformação de fármacos pelas enzimas do citocromo P450	54
6.4 Ciclo entero-hepático	56
6.5 Os rins como órgãos de excreção de fármacos	58
6.6 Eliminação pré-sistêmica	60
7 Farmacocinética	62
7.1 Concentração do fármaco no organismo	62
7.2 Concentração do fármaco no plasma em função do tempo	64
7.3 Concentração do fármaco em função do tempo e com administração regular	66
7.4 Acúmulo	68

8	Quantificação da ação dos fármacos	70
8.1	Relação dose-efeito	70
8.2	Relação concentração-efeito	72
8.3	Curvas concentração-ligação	74
9	Interações farmacorreceptor	76
9.1	Tipos de ligações	76
9.2	Agonistas e antagonistas	78
9.3	Enantiosseletividade da ação dos fármacos	80
9.4	Tipos de receptores	82
9.5	Receptores acoplados à proteína G	84
9.6	Concentração plasmática e efeito	86
10	Efeitos indesejados dos fármacos	88
10.1	Efeitos indesejados dos fármacos: causas	88
10.2	Alergia aos fármacos	90
10.3	Reações cutâneas	92
10.4	Gestação e lactação	94
10.5	Farmacogenética	96
11	Efeitos independentes dos fármacos	98
11.1	Placeboterapia	98
	Farmacologia Especial	101
12	Sistema nervoso simpático	102
12.1	Funções do sistema nervoso simpático	102
12.2	Estrutura do sistema nervoso simpático	104
12.3	Subtipos de adrenoreceptores e ações das catecolaminas	106
12.4	Simpaticomiméticos	110
12.5	Simpaticomiméticos de ação indireta	112
12.6	α -Simpaticomiméticos e α -simpaticolíticos	114
12.7	β -Simpaticolíticos (β -bloqueadores)	116
13	Sistema nervoso parassimpático	118
13.1	Funções do sistema nervoso parassimpático	118
13.2	Sinapse colinérgica	120
13.3	Parassimpaticomiméticos	122
13.4	Parassimpaticolíticos	124
14	Outros neurotransmissores e mediadores	128
14.1	Dopamina	128
14.2	Histamina	130
14.3	Serotonina	132
14.4	Substância P e aminoácidos	134
15	Vasodilatadores	136
15.1	Vasodilatadores: aspectos gerais	136
15.2	Nitratos orgânicos	138
15.3	Antagonistas de cálcio	140

16	Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona	142
16.1	Inibidores da ECA	142
17	Fármacos que atuam na musculatura lisa	144
17.1	Fármacos que atuam na musculatura lisa	144
18	Fármacos que atuam no coração	146
18.1	Fármacos que atuam no coração ..	146
18.2	Glicosídeos cardíacos	148
18.3	Fármacos para o tratamento das arritmias cardíacas	150
19	Antianêmicos	154
19.1	Tratamento de anemias	154
19.2	Compostos de ferro	156
20	Antitrombóticos	158
20.1	Tratamento das trombozes	158
20.2	Vitamina K e seus antagonistas ..	160
20.3	Heparina	162
20.4	Fibrinolíticos	164
20.5	Inibidores da aglutinação das plaquetas	166
21	Expansores do volume plasmático	168
21.1	Expansores do volume plasmático	168
22	Fármacos anti-hiperlipidemias	170
22.1	"Hipolipemiantes"	170
23	Diuréticos	174
23.1	Diuréticos: aspectos gerais	174
23.2	Reabsorção de NaCl e H ₂ O nos rins	176
23.3	Diuréticos do tipo sulfonamida ..	178
23.4	Diuréticos poupadores de potássio e hormônio antidiurético	180
24	Distúrbios do metabolismo da água e dos eletrólitos	182
24.1	Distúrbios hidreletrolíticos	182
25	Trato gastrointestinal	184
25.1	Tratamento da hiperacidez e laxantes	184
25.2	Fármacos antidiarreicos	188

26 Fármacos que atuam no sistema motor..... 190

- 26.1 Sistema motor..... 190 26.2 Relaxantes musculares..... 192

27 Fármacos antinociceptivos..... 196

- 27.1 Nociceptores e vias da dor..... 196 27.4 Anestésicos locais..... 204
27.2 Eicosanóides..... 198 27.5 Opióides..... 210
27.3 Analgésicos antipiréticos..... 200

28 Fármacos que atuam no SNC..... 216

- 28.1 Anestesia geral e anestésicos 28.5 Farmacocinética das
 gerais..... 216 benzodiazepinas..... 224
28.2 Anestésicos inalatórios..... 218 28.6 Tratamento da depressão..... 226
28.3 Anestésicos injetáveis..... 220 28.7 Tratamento da mania..... 230
28.4 Ansiolíticos..... 222 28.8 Tratamento da esquizofrenia..... 232

29 Fármacos que atuam no sistema endócrino..... 236

- 29.1 Hormônios hipotalâmicos e 29.6 Maturação folicular e
 hipofisários..... 236 ovulação..... 248
29.2 Tratamento com hormônio 29.7 Contraceptivos orais..... 250
 tireóideo..... 238 29.8 Antiestrogênicos e
29.3 Hipertireoidismo e fármacos antiprogesterogênicos..... 252
 antitireóideos..... 240 29.9 Inibidores de aromatase..... 254
29.4 Tratamento com 29.10 Preparações de insulina..... 256
 glicocorticóides..... 242 29.11 Tratamento do diabetes melito..... 258
29.5 Andrógenos, anabolizantes e 29.12 Diabetes melito tipo 2..... 260
 antiandrógenos..... 246 29.13 Antidiabéticos orais..... 262
 29.14 Homeostasia do cálcio..... 264

30 Fármacos antibacterianos..... 266

- 30.1 Antibacterianos..... 266 30.4 Inibidores da função do DNA..... 274
30.2 Inibidores da síntese da parede 30.5 Inibidores da síntese de
 celular..... 268 proteínas..... 276
30.3 Formadores de poros e 30.6 Fármacos contra infecções
 inibidores da síntese de ácido micobacterianas..... 280
 tetraidrofólico..... 272

31 Antimicóticos..... 282

- 31.1 Fármacos para tratamento de infecções por fungos..... 282

32 Antivirais..... 284

- 32.1 Fármacos antivirais..... 284 32.2 Fármacos contra o HIV..... 288

33	Fármacos antiparasitários	290
33.1	Endoparasitas e ectoparasitas	290
34	Doenças tropicais	292
34.1	Antimaláricos	292
34.2	Outras doenças tropicais	294
35	Fármacos antineoplásicos	296
35.1	Citostáticos	296
35.2	Interferência nas vias sinalizadoras da proliferação celular	300
35.3	Antineoplásicos especiais	302
36	Imunomoduladores	304
36.1	Inibição das respostas imunes	304
36.2	Inibidores da calcineurina, sirolimo	306
37	Antídotos	308
37.1	Antídotos em intoxicações	308
38	“Venenos de prazer”	312
38.1	Psicotomiméticos alucinógenos	312
38.2	Tabaco e nicotina	314
38.3	Consequências de fumar tabaco	316
38.4	Alcoolismo	318
	Tratamento de doenças específicas	321
39	Doenças cardiocirculatórias	322
39.1	Hipertensão	322
39.2	Angina de peito	324
39.3	Antianginosos	326
39.4	Síndrome coronariana aguda: infarto do miocárdio	328
39.5	Insuficiência cardíaca crônica	330
39.6	Choque séptico	332
40	Doenças relacionadas ao SNC	334
40.1	Doença de Parkinson	334
40.2	Epilepsia	336
40.3	Enxaqueca	340
40.4	Ênese	342
40.5	Distúrbios do sono	344

41	Doenças oculares	346
41.1	Glaucoma	346
42	Doenças dos ossos	348
42.1	Osteoporose	348
43	Doenças do metabolismo	350
43.1	Gota	350
43.2	Obesidade	352
44	Doenças imunológicas	354
44.1	Atopia e tratamento antialérgico	354
44.2	Asma brônquica	356
44.3	Doença pulmonar obstrutiva crônica	358
44.4	Artrite reumatoide	360
44.5	Doenças inflamatórias intestinais crônicas	362
44.6	Esclerose múltipla	364
45	Literatura complementar	367
46	Glossário	369
47	Relação de fármacos	375
47.1	Anticorpos	376
47.2	Inibidores de cinases	379
47.3	Nome genérico → nome comercial	380
47.4	Nome comercial → nome genérico	391
	Índice	403

Farmacologia geral

14 1.1 História da farmacologia

História da farmacologia

Desde tempos imemoriais, procura-se tratar as doenças de pessoas e animais com medicamentos. O conhecimento acerca do poder curativo de certas plantas ou minerais já existia em antigos livros de fitoterápicos. A crença no poder curativo das plantas e de certas substâncias fundamenta-se basicamente no conhecimento tradicional, isto é, informações empíricas não submetidas à avaliação crítica.

A ideia

Claudius Galen (129-200 d.C.) foi o primeiro a refletir na base teórica da farmacologia. Além da experiência, a teoria – que interpreta a experiência e as observações – contribui para o uso racional dos medicamentos.

“Os empíricos afirmam que tudo é descoberto por meio da experiência. Contudo, sustentamos que a descoberta ocorre em parte pela experiência e em parte pela teoria. Nem a experiência nem a teoria, isoladamente, são aptas a descobrir tudo.”

O início

Theophrastus von Hohenheim (1493-1541), denominado Paracelso, questionou as doutrinas oriundas da antiguidade e procurou conhecer os componentes ativos dos medicamentos prescritos (rebelando-se, assim, contra as misturas irracionais da medicina medieval). Ele prescrevia substâncias quimicamente definidas com tamanho sucesso, que foi acusado, por inveja, de envenenador. Contra essa acusação, defendeu-se com a frase que viria a se tornar um axioma da Farmacologia: *“Se quisermos explicar adequadamente o que é um veneno, então o que não é um veneno? Todas as coisas são venenos, e nada está livre de veneno; somente a dosagem estabelece se algo não é um veneno”*.

Os pioneiros

Johann Jakob Wepfer (1620-1695) foi o primeiro a realizar experimentação animal para confirmar ações farmacológicas ou toxicológicas.

“Ponderei muito. Por fim, decidi esclarecer o assunto experimentalmente.”

A institucionalização

Rudolf Buchheim (1820-1879) fundou o primeiro Instituto de Farmacologia na Universidade de Dorpat (Tartu, Estônia) em 1847, tornando a farmacologia uma disciplina científica independente. Dedidou-se a justificar os efeitos farmacológicos por meio das características químicas das substâncias.

“A ciência dos medicamentos é uma ciência teórica – isto é, explanatória – que tem o propósito de oferecer os conhecimentos sobre os fármacos, por meio dos quais podemos validar a utilidade do medicamento junto ao leito do enfermo.”

Consolidação: reconhecimento geral

Oswald Schmiedeberg (1838-1921), juntamente com seus muitos alunos (12 dos quais ocuparam cátedras de Farmacologia), ajudou a estabelecer a alta reputação da farmacologia alemã. Junto com o internista Bernhard Naunyn (1839-1925), Schmiedeberg fundou a primeira revista científica de Farmacologia, que tem sido publicada regularmente desde então.

Situação atual

Após 1920, além dos institutos universitários já existentes, surgiram laboratórios de pesquisa em Farmacologia na indústria farmacêutica. A partir de 1960, organizaram-se departamentos de farmacologia clínica em muitas universidades e na indústria.

Representantes importantes da história da farmacologia



◀ A ideia – Claudius Galen (129-200)



▲ Theophrastus von Hohenheim, denominado Paracelso (1493-1541)



◀ Johann Jakob Wepfer (1620-1695)



▲ Rudolf Buchheim (1820-1879)



◀ Oswald Schmiedeberg (1838-1921)

Figura 1.1

Droga e substância ativa

Até o fim do século XIX, os medicamentos eram produtos naturais, em sua maioria dessecados, mas também plantas frescas – ou partes delas. Essas podiam conter substâncias com propriedades curativas (terapêuticas), mas também substâncias com efeitos tóxicos (venenos).

Para dispor de medicamentos vegetais úteis durante o ano inteiro – e não só em períodos de colheita –, as plantas eram conservadas dessecadas ou de molho em óleos vegetais ou álcool. A desidratação da planta ou do produto vegetal ou animal resulta na “**droga**”. Na linguagem coloquial, esse termo, em geral, refere-se a substâncias químicas com alto potencial de dependência física e abuso. Empregado cientificamente, o termo não traz nenhum significado sobre a qualidade do efeito. São “drogas” as folhas secas de hortelã, flores secas de tília, bem como folhas e flores secas de maconha fêmea (marijuana) ou da sua resina (haxixe) ou o exsudato leitoso seco da papoula obtido pela incisão da cápsula de sementes (**ópio bruto**).

A partir da extração de plantas ou partes de plantas com álcool (etanol), obtêm-se as *tinturas*. Nesse processo, os componentes farmacologicamente ativos das plantas podem ser extraídos pelo álcool. As tinturas não contêm todo o espectro de substâncias que existem na planta ou na droga bruta, apenas daquelas que são solúveis em álcool. No caso da tintura de ópio, os constituintes são os **alcaloides** (substâncias alcalinas da planta): morfina, codeína, noscapina = narcotina, papaverina, narceína e outros.

Optar por um produto natural ou de um extrato para tratar uma doença compreende a administração de inúmeras substâncias com atividades possivelmente muito distintas.

Além disso, a concentração de um constituinte individual no produto natural está sujeita a amplas variações, dependendo da sua origem geográfica, da época da colheita e das condições e tempo de armazenamento. Pelas mesmas razões, a proporção dos constituintes individuais pode variar consideravelmente.

Começando com a extração da morfina, purificada do ópio, por F.W. Sertürner (1783-1841), as substâncias ativas de vários outros produtos naturais foram isoladas em forma pura pelos laboratórios farmacêuticos.

Objetivos do isolamento das substâncias ativas

1. Identificação da(s) substância(s) ativa(s).
2. Estudo dos efeitos biológicos (*farmacodinâmica*) dos componentes individuais e do seu destino no organismo (*farmacocinética*).
3. Garantia da dosagem exata e constante pelo emprego da substância pura no tratamento.
4. Possibilidade de síntese química, que oferece independência do suprimento natural limitado e cria condições para a análise das relações estrutura-atividade. Por fim, como resultado desse esforço, podem ser sintetizados derivados do composto original que, por sua vez, podem ter propriedades farmacológicas mais favoráveis.

Por meio de modificações na estrutura química das substâncias naturais, são obtidos, em geral, fármacos com maior potência. Um exemplo ilustrativo é a fentanila, que, embora atue como a morfina, requer dosagens 10 a 20 vezes menores do que a morfina. Os derivados da fentanila, como a carfentanila (empregada na anestesia de grandes animais, em veterinária), são 5 mil vezes mais potentes do que a morfina.

A. Da papoula à morfina

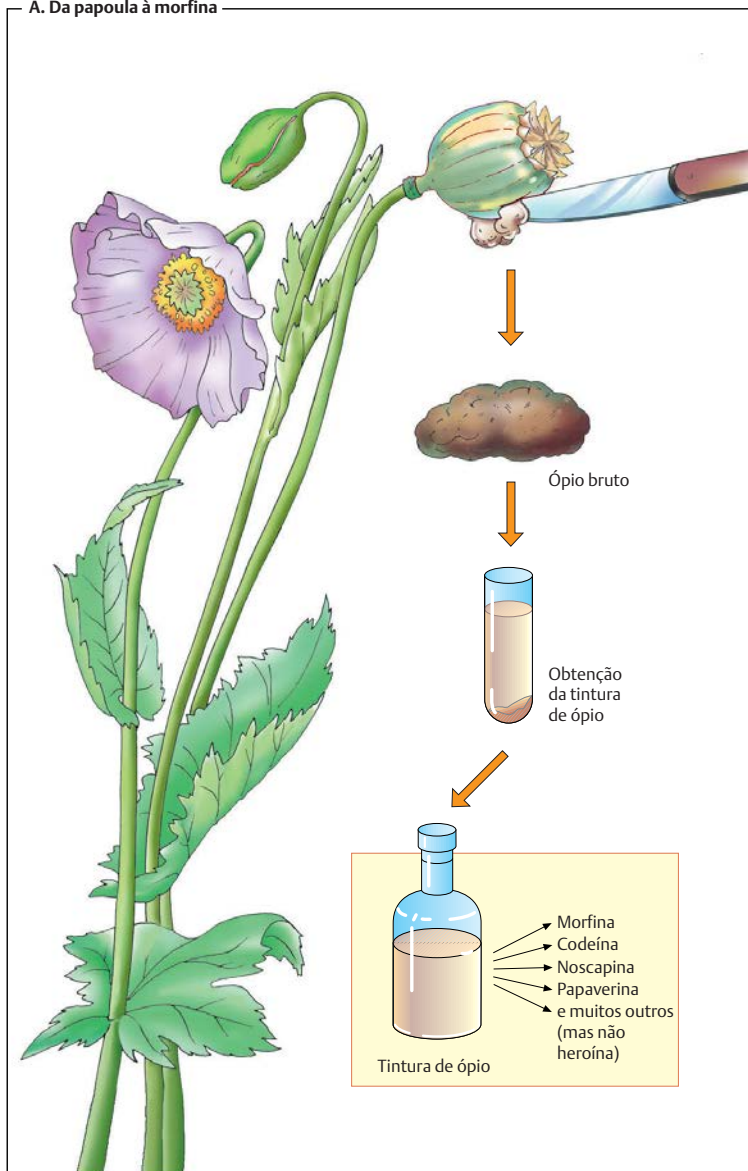


Figura 2.1

As plantas autóctones europeias como fontes de medicamentos eficazes

Desde tempos pré-históricos, a humanidade tenta aliviar seus sofrimentos ou lesões com a ajuda de partes de plantas ou preparações de ervas. De antigas civilizações, herdamos prescrições dessa natureza. Nos formulários herbais da era medieval, muitas plantas já eram consideradas remédios. Na medicina moderna, em que cada fármaco deve satisfazer critérios objetivos de eficácia, poucas das centenas de espécies de plantas reportadas como curativas permaneceram como medicamentos com eficácia comprovada. A seguir, são apresentadas quatro plantas da flora do velho mundo já utilizadas antes da era científica e cujos componentes são empregados ainda hoje como fármacos importantes.

- a) Pertencem a um grupo de plantas locais, utilizadas desde a Idade Média no tratamento da hidropisia a dedaleira (*Digitalis* sp.), o lírio-do-vale (*Convallaria majalis*), a rosa-do-natal (*Helleborus niger*) e o evônimo (*Eunonymus europaeus*). No fim do século XVIII, o médico escocês William Whithering introduziu o chá de **folhas da dedaleira** como tratamento da “hidropisia cardíaca” (edema da insuficiência cardíaca congestiva) e descreveu o sucesso obtido. As substâncias ativas nessas plantas são esteroides com uma ou mais moléculas de açúcar ligadas em C3 (p. 148). Comprovada clinicamente como o mais útil dentre todos os glicosídeos cardíacos disponíveis, a **digoxina** continua sendo obtida das plantas *Digitalis purpurea* ou *D. lanata* devido ao fato de sua síntese química ser muito difícil e dispendiosa.
- b) A **dama-da-noite** da Europa Central (*Atropa¹ belladonna*, uma solanácea) contém, em todas as suas partes, o alcaloide **atropina** e, em menor quantidade, a **escopolamina**.

Os efeitos desse fármaco eram bem conhecidos na antiguidade; entre outros, o uso cosmético de extratos como colírios para dilatar as pupilas e aumentar a atratividade feminina. No século XIX, os alcaloides foram isolados; as estruturas, elucidadas; e os mecanismos de ação específicos, reconhecidos. A atropina é o principal antagonista competitivo no receptor da acetilcolina do tipo muscarínico (p. 124).

- c) O **salgueiro** ou **vimeiro** (*Salix alba*) contém derivados do ácido salicílico em seu córtex. Os preparados de córtex do salgueiro já eram utilizados na antiguidade. No século XIX, o **ácido salicílico** foi isolado como substância ativa desse remédio popular. Atualmente esse ácido simples continua em uso como fármaco externo (ação ceratolítica), mas não é mais ingerido por via oral contra dores, febre e reações inflamatórias. A acetilação do ácido salicílico (introduzida por volta de 1900), formando-se o **ácido acetilsalicílico**, aumentou a tolerância por via oral.
- d) A **açafrão-de-outono** (*Colchicum autumnale*) pertence à família dos lírios e floresce nos campos desde o fim do verão até o outono; as folhas e a cápsula do fruto surgem na primavera seguinte. Todas as partes da planta contêm o alcaloide **colchicina**. Esse fármaco inibe a polimerização da tubulina em microtúbulos, os quais são responsáveis pelos movimentos intracelulares. Assim, sob influência da colchicina, os macrófagos e neutrófilos perdem sua capacidade de transporte intracelular de organelas celulares. Essa ação fundamenta o efeito benéfico durante um ataque agudo de gota (p. 350). Além disso, a colchicina bloqueia a mitose, causando parada em metáfase (veneno de fuso).

¹A denominação reflete a propriedade venenosa da planta: *Átropos* é a deusa que cortava o fio da vida.

A. As plantas europeias como fontes de medicamentos

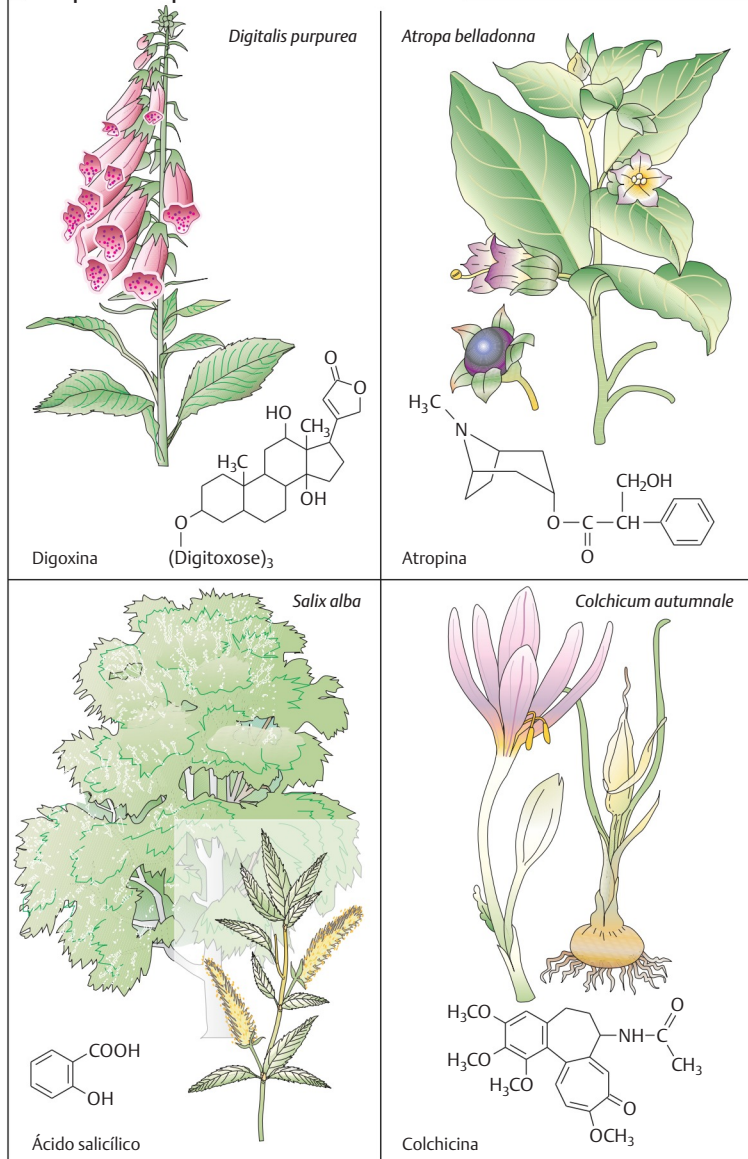


Figura 2.2

20 2.3 Proteínas humanas como medicamentos

Proteínas humanas como medicamentos

As proteínas administradas como medicamentos devem corresponder à “estrutura humana”, de modo a reduzir as reações de incompatibilidade imunológica. A produção de proteínas humanas por meio de síntese química orgânica clássica seria muito dispendiosa, pois, enquanto na síntese do analgésico paracetamol é necessário unir corretamente apenas 20 átomos, para produzir um anticorpo são necessários cerca de 25 mil átomos.

Produção recombinante

O DNAC codificador da proteína é integrado a um plasmídeo de expressão e este é introduzido em uma célula hospedeira (► Fig. 2.3A). A escolha do sistema celular de expressão e as condições da cultura celular têm grande influência no produto sintetizado.

- *Células de mamíferos* como as células CHO (células ovarianas de hamsters chineses) podem ligar resíduos de carboidratos às proteínas; *bactérias* como a *E. coli* são inadequadas para a produção de *glicoproteínas*, mas permitem a obtenção de proteínas não glicosiladas.
- A *estrutura tridimensional* do produto depende, entre outras coisas, da existência de pontes dissulfeto e de quais elas são.
- A *seqüência de aminoácidos* e a *carga elétrica* podem ser alteradas por desaminação posterior dos aminoácidos asparagina e glutamina em aspartato e glutamato.

É necessário observar minuciosamente todos os detalhes do processo de produção e realizar uma análise cuidadosa para garantir características uniformes do produto.

Tratamento de substituição

Um número crescente de proteínas humanas idênticas ou análogas está disponível para o tratamento de substituição (► Fig. 2.3B). Citam-se, por exemplo, a insulina humana natural ou a alterada por biotecnologia (p. 256) e a *eritropoietina* = *Epoetin* para o tratamento de anemias graves (p. 154). Administradas por injeção, essas proteínas alcançam seus receptores na membrana celular. A introdução de cadeias de *polietilenoglicol* (PEG) pode retardar a eliminação da circulação e prolongar a duração do efeito de certas proteínas. Doenças metabólicas decorrentes de *carência de enzimas lisossomais* requerem a administração intracelular de proteínas. Para isso, são apropriadas enzimas

recombinantes com um resíduo *manose-6-fosfato*, que constitui a “chave” para a endocitose intermediada por receptor e que, então, possibilita que se chegue ao interior dos lisossomos.

► **Produtos proteicos para interromper vias de sinalização** (► Fig. 2.3C). Isso é possível ao nível do mensageiro (C1-C3) e do receptor (C4-C6). Os inibidores podem ser divididos em diferentes “modelos de construção”. Entre parênteses, é citado o respectivo sistema de expressão.

► **C1-C3.** O fator de crescimento do endotélio vascular, FCEV (p. 377), estimula, por meio de seus receptores, o crescimento de vasos sanguíneos nas formas úmidas da degeneração da mácula (local da visão mais nítida na retina → risco de cegueira).

O FCEV pode ser inativado

- pelo anticorpo sintético bevacizumabe (p. 376); mab = anticorpo monoclonal (*monoclonal antibody*, em inglês) (uso não registrado);
- pelo fragmento anticorpo Fab ranibizumabe;
- pela proteína de fusão aflibercepte resultante da ligação dos receptores FCEV e de um fragmento Fc de anticorpo.

► **C4-C6.** C4-C6 constituem modelos para uma interrupção do sinal por meio de bloqueio de receptor:

- anticorpo completo, como, por exemplo, basiliximabe (p. 304), inibição de rejeição de órgãos transplantados intermediado por interleucina-2;
- fragmento de anticorpo Fab, como, por exemplo, abcximabe, inibição de aglutinação de plaquetas intermediada por fibrinogênio (p. 166);
- produção por técnica recombinante de inativantes idênticos aos do organismo, como, por exemplo, antagonista do receptor de interleucina-1, IL-1RA, na artrite reumatoide (p. 360).

► **Preparados análogos.** A indústria “imitadora” também está interessada em participar do sucesso comercial dos produtos biológicos. Devido à complexidade da produção por meio de tecnologia recombinante (linha de células, meio de cultura, temperatura, pressão, etc.) – em contrapartida aos fármacos orgânicos pequenos –, frequentemente não se consegue uma cópia exata do fármaco original. Fármacos estruturalmente parecidos são denominados “biossimilares”, mas o risco-benefício de cada um deve ser avaliado individualmente em estudos clínicos.

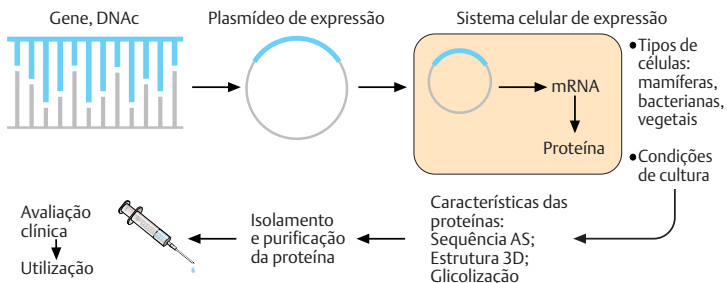
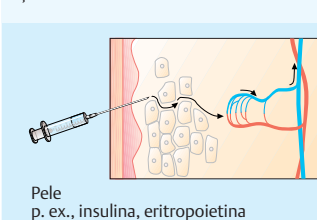
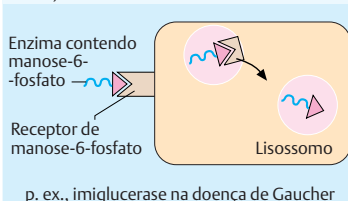
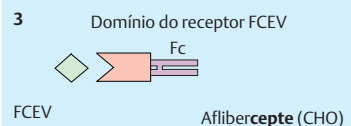
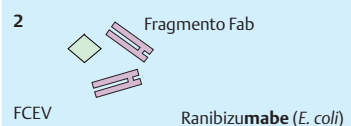
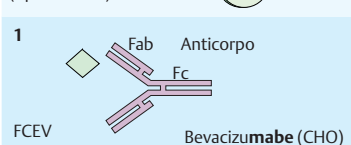
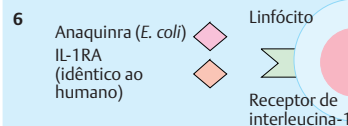
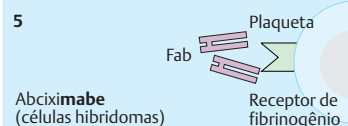
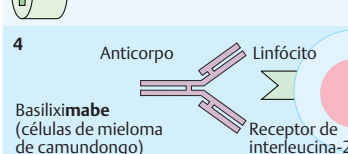
A. Produção por tecnologia de genes e características das proteínas**B. Utilização: tratamento de substituição****Ação intracelular****Tratamento de substituição de enzima com absorção celular****C. Utilização: interrupção de vias de sinalização****Inativação por ocupação (tipo "chave")****Bloqueio (da "fechadura")**

Figura 2.3

O desenvolvimento dos fármacos

O processo de desenvolvimento inicia com a **síntese** de novos compostos químicos. Substâncias com estruturas complexas podem ser obtidas de plantas (p. ex., glicosídeos cardíacos), tecidos animais (p. ex., heparina), culturas de microrganismos (p. ex., benzilpenicilina), células humanas (p. ex., urocinase) ou por meio de tecnologia de genes (p. ex., insulina humana). Quanto mais se conhece a respeito da relação estrutura-atividade, mais objetiva pode ser a procura de novos fármacos.

Os **testes pré-clínicos** fornecem informações sobre os efeitos dos novos fármacos. A triagem inicial pode utilizar *pesquisas bioquímico-farmacológicas* (p. ex., Fig. 8.3) ou experimentos em cultura de células, células isoladas e órgãos isolados. Como esses modelos invariavelmente não reproduzem as complexas inter-relações de um organismo intacto, qualquer fármaco potencial precisa ser testado em animais. Somente os experimentos em animais revelam se o efeito desejado efetivamente ocorre e se há toxicidade.

Pesquisas toxicológicas servem para avaliar a toxicidade por uso agudo e crônico (toxicidade aguda e crônica), os possíveis danos genéticos (mutagenicidade), a produção de tumores (carcinogenicidade) ou até mesmo a provocação de malformação fetal (teratogenicidade). Em animais, devem ser avaliadas a absorção, a distribuição, a biotransformação e a eliminação (*farmacocinética*) do fármaco.

Nos experimentos pré-clínicos, já se detecta que apenas uma fração muito pequena dos novos fármacos é adequada para uso em seres humanos. Por meio da *tecnologia farmacêutica*, são produzidas as formas farmacêuticas do fármaco.

Os **testes clínicos** começam com estudos de **Fase 1** em voluntários saudáveis, avaliando se os efeitos observados nos animais experimentais também ocorrem em seres humanos. É determinada a relação dosagem-efeito. Na **Fase 2**, o fármaco potencial é testado pela primeira vez

em pacientes selecionados contra a doença para a qual ele está sendo desenvolvido. Se o efeito benéfico for significativo e a incidência de efeitos adversos for aceitável, inicia-se a **Fase 3**, envolvendo um grupo maior de pacientes, no qual o resultado terapêutico do novo fármaco será comparado ao do tratamento utilizado até o momento. Durante os testes clínicos, mais fármacos revelam-se inadequados.

Por fim, entre cerca de 10 mil novos fármacos sintetizados, só um subsiste.

A decisão de **autorizar um novo medicamento** é feita por um órgão regulador nacional ao qual o fabricante envia o requerimento de registro e o pedido de licença de fabricação e comercialização. Na República Federal da Alemanha, por exemplo, é o Instituto Federal de Medicamentos e Produtos Médicos, com sede em Bonn, ou a Comissão da União Europeia, após exame do requerimento pela EMA (*European Medicines Agency* = Agência Europeia de Medicamentos), com sede em Londres. O requerente deve apresentar seus resultados experimentais que comprovam a eficácia e a segurança e que a forma farmacêutica atende aos padrões gerais de qualidade.*

Após a aprovação, o novo medicamento (p. 26) pode ser comercializado com um nome comercial (p. 380), sendo disponibilizado para prescrição pelos médicos e para venda nas farmácias. Durante a utilização do medicamento, prossegue a vigilância do seu comportamento (**Fase 4** de triagem clínica). As atividades para reconhecer e evitar os riscos dos medicamentos durante os testes clínicos e após a sua introdução no mercado constituem a **farmacovigilância**. Caso haja suspeita de efeitos adversos, a comunicação deve ser feita por meio de um formulário diretamente ao órgão regulador-Anvisa. Só com base na **relação risco-benefício**, após muitos anos de uso, pode-se ter a certeza da utilidade terapêutica do novo medicamento. Se o novo medicamento oferece pouca vantagem sobre os já existentes, deve-se considerar também a **relação custo-benefício**.

* N. de R.T. No Brasil, o requerimento é feito para a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), com sede em Brasília, DF.

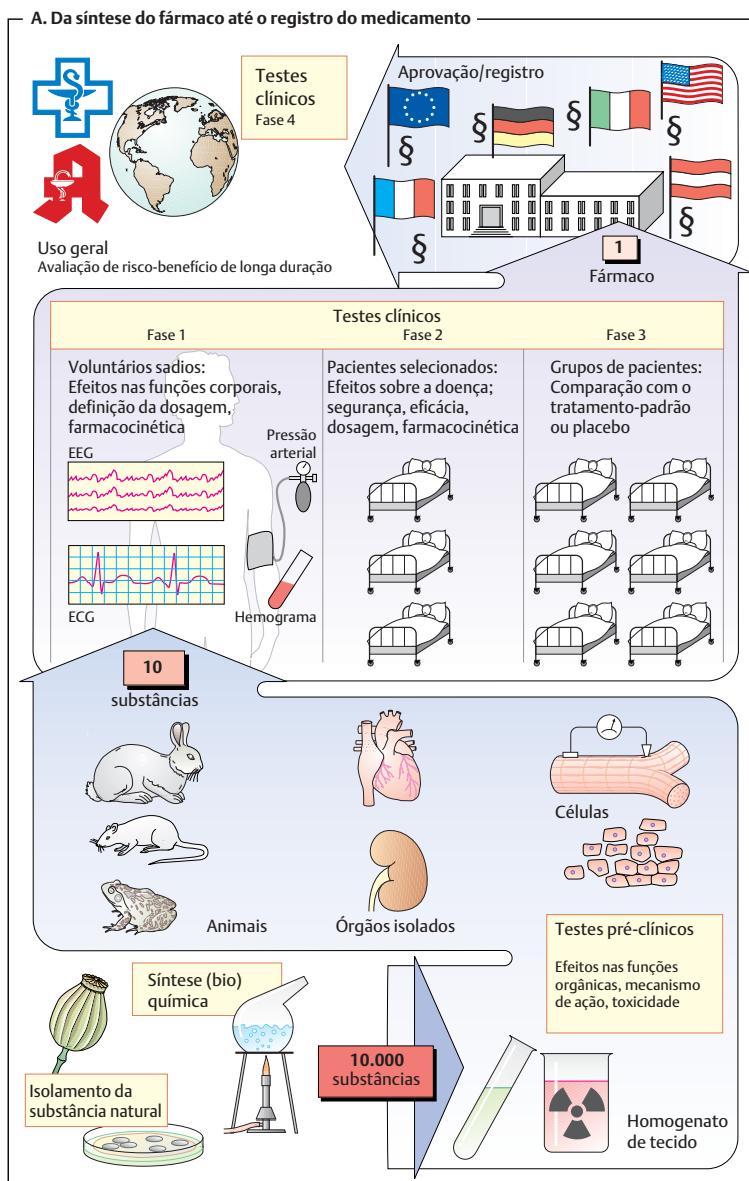


Figura 2.4

Avaliação de medicamentos

Avaliação legal dos novos medicamentos

Para conter custos crescentes com a saúde em 2011, foram elaboradas, na República Federal da Alemanha, novas normas de avaliação de medicamentos (► Fig. 2.5A). A tramitação do processo é regida pela lei sobre a reestruturação do mercado farmacêutico.

Junto com o lançamento de um novo medicamento, o fabricante deve apresentar ao Órgão Federal de Registro a documentação (*"Relatório Técnico"*) que comprove a possível vantagem em comparação ao tratamento-padrão vigente. O órgão federal (*Bundesausschuss*) será assessorado pelo Instituto de Economia e de Qualidade em Assuntos da Saúde e (IQWiG, do alemão Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Outras organizações (p. ex., a Comissão de Medicamentos da Câmara Médica Federal) podem se manifestar sobre o teor da documentação. Após três meses, o Órgão Federal decidirá se existem e quais são as vantagens do novo medicamento. Havendo vantagens sobre o tratamento equivalente utilizado até o momento, será negociado o preço do novo medicamento entre o fabricante e a Associação dos Planos de Saúde (*Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherungen*). Para medicamentos que não apresentaram vantagens, será estabelecido um preço fixo.

Até janeiro de 2014, 92 novos fármacos ou associações de fármacos tinham sido submetidos a essa regulamentação. Em cerca de 50% dos novos medicamentos, não pôde ser comprovada qualquer vantagem. Em cerca de 10%, houve vantagens consideráveis, e em 22%, vantagem mínima. Informações atualizadas sobre o processo e os resultados das análises podem ser acessados na internet na página do Órgão Federal (www.g-ba.de).*

Avaliação de vantagem: número necessário de pacientes a tratar

Muitos medicamentos destinam-se à profilaxia de doenças, visando evitar sofrimento futuro do paciente. É o caso, por exemplo, da hipertensão que geralmente não provoca queixas, mas aumenta o risco de "complicações" como infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico. A medicação profilática é acompanhada do risco de efeitos indesejados. Para quantificar a possível vantagem de medidas profiláticas, utiliza-se o "número necessário de pacientes a tratar" (NNP ou tamanho da amostra). O NNP informa quantas pessoas devem ser tratadas profilaticamente para que uma delas apresente a vantagem alegada. O cálculo fundamenta-se nos resultados dos estudos clínicos. Essa variável serve para diferenciar a diminuição de risco percentual. Na ► Figura 2.5B, são representados esquematicamente os resultados de um estudo de prevenção de fraturas de vértebras. O tratamento por vários anos reduziu o risco relativo de fraturas em cerca de 70% em relação ao risco dos pacientes do grupo-controle tratado com placebo. Esse quociente não informa, contudo, a vantagem estatística com que cada paciente pode contar individualmente. Como o evento fratura é relativamente raro (atinge somente 1 em cada 10 em um determinado tempo de observação), obtém-se um NNP de 13. Os demais 12 pacientes tratados não teriam nenhuma vantagem estatística – seja porque não tiveram nenhuma fratura de vértebra ou porque o medicamento no caso individual não foi utilizado. O economista em medicamentos pode calcular em quanto a comunidade dos segurados será onerada para evitar um evento (nesse caso, fratura).

* N. de R.T. No Brasil, o registro e a avaliação de medicamentos e fármacos obedecem a uma legislação própria, disponível no portal da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br>).

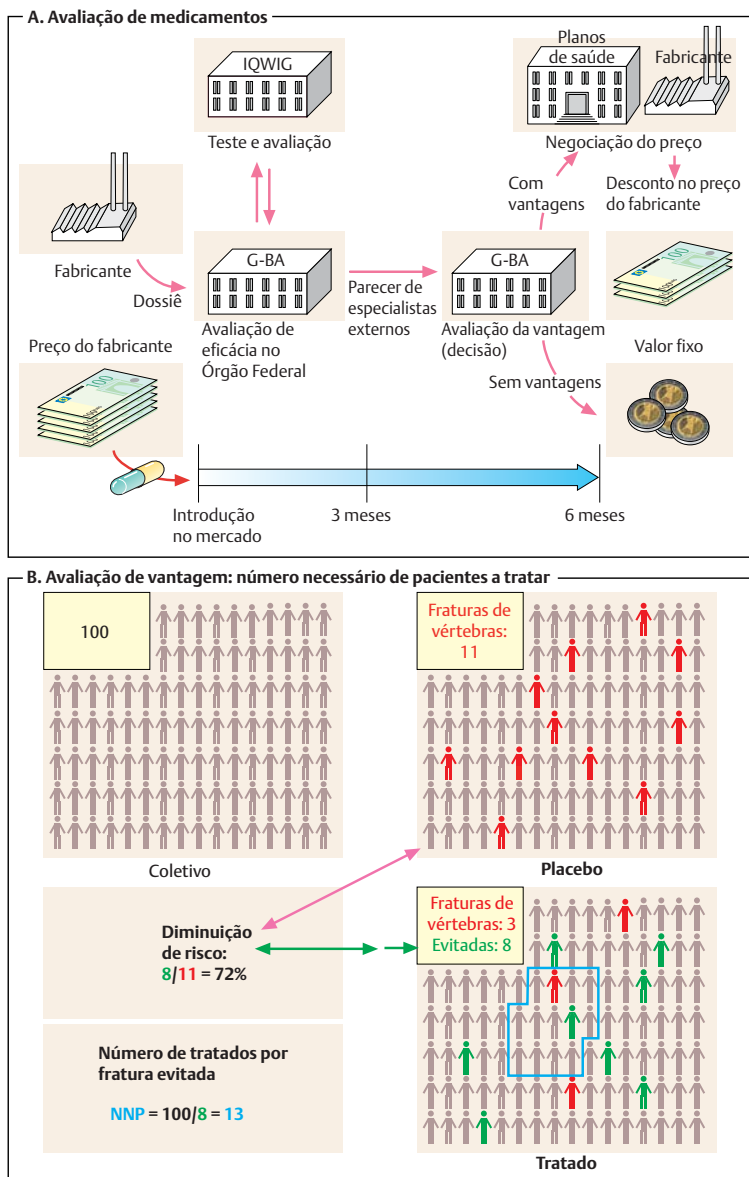


Figura 2.5

Fármacos análogos e diversidade de denominações

Anteriormente, resumiu-se a via que leva à aprovação de um novo medicamento. O novo fármaco recebe um **nome internacional público** (INN, do inglês, *international nonproprietary name*) e um **nome comercial** (fantasia) escolhido pela empresa farmacêutica introdutora da inovação. Por um período de tempo limitado, a comercialização do novo fármaco só é possível pelo proprietário da patente. Logo que a patente expira, o fármaco em questão pode ser disponibilizado no mercado como um genérico, sob a denominação internacional pública, ou com outros nomes comerciais (**medicamentos similares**). Quando medicamentos similares de biofarmacêuticos são introduzidos no mercado (p. ex., epoetina ou somatotropina), eles são denominados **biossimilares**. Para esses produtos, são feitas exigências ainda mais rigorosas com relação à bioequivalência e aos efeitos adversos. Como a proteção assegurada pela patente em geral já é solicitada durante a fase de desenvolvimento, a comercialização protegida do fármaco pode durar poucos anos.

O valor de um **novo fármaco** depende de a substância ativa ser nova ou de ser meramente um análogo com alteração mínima da estrutura química. Obviamente, é muito mais difícil desenvolver um fármaco que possua novo mecanismo de ação e, assim, aumente as possibilidades terapêuticas. Exemplos de inovações dessa natureza em anos recentes são os inibidores de cinase, como, por exemplo, imatinibe (p. 300), os inibidores de integrase e de adsorção do HIV (p. 288) e os incretina-miméticos (p. 262).

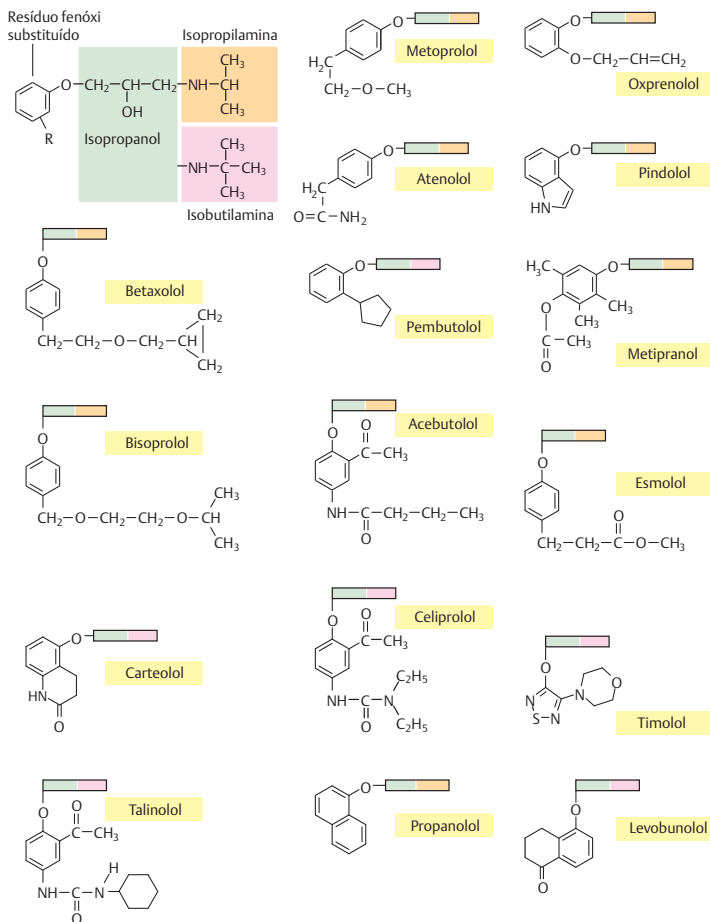
Com muito mais frequência, os “novos fármacos” são substâncias análogas que imitam a estrutura química de um fármaco bem-sucedido. Esses compostos contêm o grupamento ativo na sua molécula, mas diferem do composto original em aspectos estruturais que são biologicamente irrelevantes. Esses **fármacos análogos** (denominados, em inglês, “*me too*” = “eu também”) não acrescentam nada de novo em relação ao mecanismo de ação. Um exemplo

da superabundância de fármacos análogos são os betabloqueadores: cerca de 20 substâncias individuais com o mesmo grupamento ativo diferem somente nos substituintes do resíduo fenóxi. Isso acarreta pequenas diferenças no comportamento farmacocinético e na afinidade relativa dos subtipos de receptores β (fórmulas apresentadas em A). Para uso terapêutico, seria suficiente uma pequena fração desses fármacos. O fenômeno das substâncias análogas ocorre com vários outros grupos de fármacos (p. ex., benzodiazepinas, anti-inflamatórios não esteroides e cefalosporinas). A maioria dos análogos é dispensável.

Depois que o prazo de proteção da patente expira, as empresas farmacêuticas concorrentes passam a comercializar os fármacos de sucesso comercial (i.e., lucrativos) como **medicamentos sucessores** (ou **seguintes**). Como não são necessários os dispendiosos custos de pesquisa com esse procedimento, os sucessores podem ser oferecidos com preços mais acessíveis, seja como **genéricos** (INN + nome da empresa) ou sob novas denominações de fantasia. Assim, alguns fármacos comuns circulam sob 10 a 20 nomes comerciais distintos. Um exemplo extremo é apresentado em B para o analgésico ibuprofeno.

O excesso de preparações análogas e a desnecessária diversidade de nomes comerciais para um mesmo fármaco tornam o mercado farmacêutico em alguns países (p. ex., Alemanha) desconcertante. Uma relação criteriosa de **fármacos essenciais** para uma farmacoterapêutica ideal deveria ser estimulada e seria de inestimável valor para o exercício da medicina.

Outro recurso de vendas da indústria farmacêutica que dificulta a prescrição médica é a associação de um fármaco ativo e necessário com uma segunda substância indiferente ou subdosada. Assim, os analgésicos são “ornados” com um pouco de cafeína (quantidade equivalente à de uma xícara de café) ou de vitamina C (equivalente à quantidade existente em um tomate) e apresentados com novo nome comercial e preço mais elevado.

A. Betabloqueadores de estrutura básica similar

As moléculas do nebivolol e do carvedilol são mais complexas.

B. Preparações similares ou sucessoras de um medicamento

O ibuprofeno é comercializado sob diversos nomes comerciais. Foi introduzido como Brufen® (não existe mais no comércio): existem 259 preparados oriundos de 36 empresas farmacêuticas.*

Figura 2.6

* N. de R.T. O número de preparados e indústrias refere-se ao mercado de medicamentos na Alemanha, mas a situação no Brasil é similar.

Formas farmacêuticas para uso oral

As **drágeas** são **comprimidos revestidos**. As cápsulas (ou comprimido) é revestido, por exemplo, com uma camada de cera que serve para (1) proteger fármacos perecíveis da decomposição, (2) mascarar gosto ou odor desagradáveis, (3) facilitar a deglutição ou (4) permitir codificação por coloração. As **cápsulas**, na maioria das vezes, são formadas por um invólucro oblongo – na maioria das vezes, feito de gelatina – que contém, em seu interior, o fármaco em forma de pó, granulado ou, mais raramente, líquido.

No **comprimido tipo matriz**, o fármaco é incorporado a uma malha, da qual se difunde para o meio circunvizinho depois de umedecido. Diferentemente das *soluções*, que permitem a absorção direta do fármaco (► Fig. 3.1A, terceira coluna), o uso de formas sólidas requer que os comprimidos inicialmente se desagreguem ou que as cápsulas se abram (**desintegração**) antes que o fármaco possa se dissolver (**dissolução**) e, assim, atravessar a mucosa gastrointestinal e alcançar a corrente sanguínea (**absorção**). Como a desintegração do comprimido e a dissolução do fármaco consomem um determinado tempo, a absorção ocorre principalmente no intestino (► Fig. 3.1A, segunda coluna). No caso de uma solução, a absorção já inicia no estômago (► Fig. 3.1A, terceira coluna).

Para proteger fármacos ácido-lábeis, pode-se usar uma cobertura de cera ou de polímero de acetato de celulose, a qual evita a desintegração da forma sólida no estômago. A desintegração e a dissolução ocorrem no duodeno de modo inalterado e rápido (► Fig. 3.1A, primeira coluna), ou seja, a liberação do fármaco em si não é retardada.

A **liberação** do fármaco e, consequentemente, o local e a velocidade da absorção podem ser regulados por métodos apropriados de produção de comprimidos do tipo matriz, drágeas, comprimidos revestidos e cápsulas.

No caso de comprimidos tipo matriz, isso é feito pela incorporação do fármaco a uma malha de onde ele pode se difundir lentamente para os líquidos gastrintestinais. Pelo transporte do comprimido tipo matriz, a liberação do fármaco e sua absorção ocorrem no percurso ao longo dos segmentos intestinais (► Fig. 3.1A, quarta coluna). O formato do comprimido não se altera durante o percurso.

No caso de comprimidos revestidos (ou drágeas), a espessura do revestimento pode ser feita de forma que a liberação e a absorção do fármaco ocorram no intestino proximal (► Fig. 3.1A, primeira coluna) ou somente a partir dos segmentos mais distais (► Fig. 3.1A, quinta coluna). Assim, escolhendo um tempo de dissolução que corresponde ao tempo de trânsito no intestino delgado, a liberação do fármaco pode ser programada para ocorrer no colo.

O prolongamento da liberação do fármaco (**retardação**) e, consequentemente, da absorção também pode ser obtido quando o fármaco é apresentado como granulado em uma cápsula e revestido com película de diferentes espessuras (p. ex., de cera). Dependendo da espessura da película, ocorre dissolução gradual durante o trânsito intestinal, liberando o fármaco em velocidades variáveis para absorção. Esse princípio também pode ser aplicado aos comprimidos. Nesse caso, grânulos de fármaco revestidos com películas de várias espessuras são usados para produzir o comprimido. Em comparação com as *cápsulas de liberação programada*, os *comprimidos de liberação lenta* têm a vantagem de ser divisíveis à vontade, permitindo administrar frações da dose presente no comprimido inteiro.

Esse tipo de liberação retardada do fármaco é empregado quando o aumento rápido dos níveis séricos do fármaco é indesejado ou quando a absorção deve ser mais lenta para prolongar a ação de fármacos que têm permanência curta no organismo.

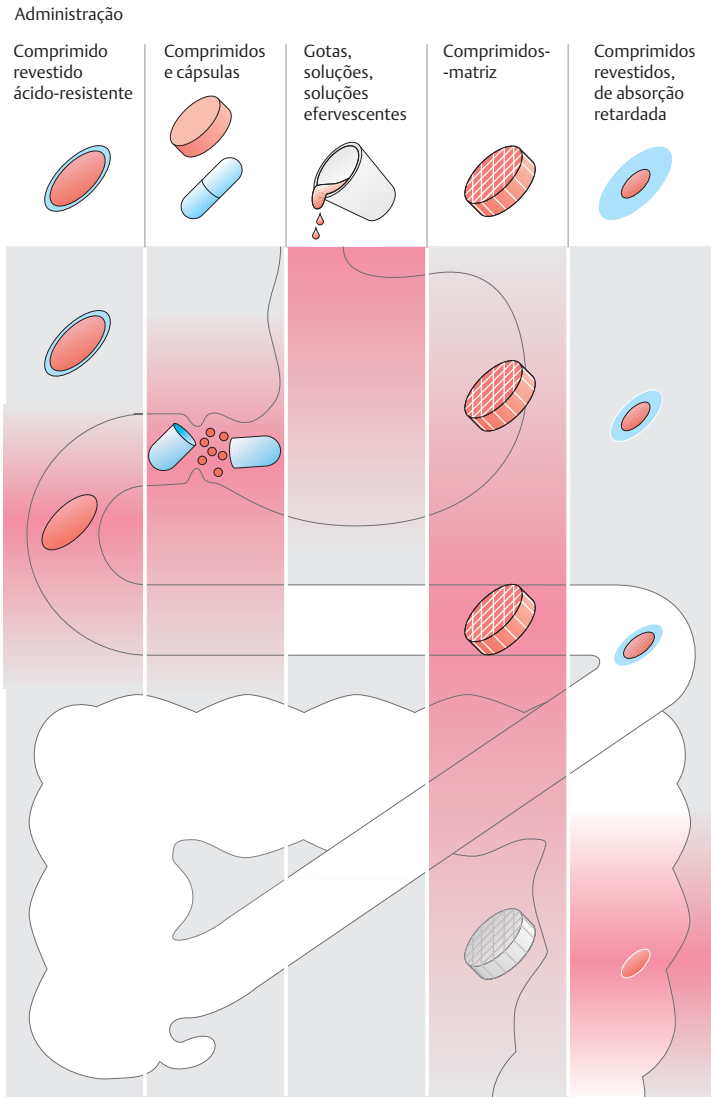
A. Administração por via oral: liberação e absorção do fármaco

Figura 3.1

30 3.2 Administração de fármacos por via inalatória

Administração de fármacos por via inalatória

A **inalação** de um aerossol, gás ou vapor permite aplicar o fármaco na mucosa brônquica e, em menor quantidade, nas membranas alveolares. Essa via de administração pode ser utilizada quando se deseja o efeito do fármaco na musculatura lisa dos brônquios ou na consistência do muco brônquico. Além disso, pode ser empregada visando a absorção alveolar e obtenção de efeitos sistêmicos (p. ex., anestésicos inalatórios, p. 218).

Os **aerossóis** formam-se quando uma solução ou pó micronizado é convertido em uma névoa ou poeira, respectivamente. Nos nebulizadores comuns acionados por gás sob pressão, o sopro de ar, necessário para formar o aerossol, é gerado pressionando a válvula. A quantidade máxima a ser administrada e recomendada é dada pelo número de vezes que a válvula é acionada. No uso, o bocal do nebulizador é posicionado em frente à boca, envolvido pelos lábios e acionado no início da inspiração. A eficácia dessa via de administração depende do tamanho das partículas do aerossol e da coordenação entre a abertura da válvula e a inspiração. O tamanho das partículas do aerossol determina a velocidade com que elas são conduzidas com o ar inalado e, assim, a **profundidade de penetração no trato respiratório**. Partículas maiores do que 100 μm se depositam na orofaringe. Se a nebulização é feita em uma antecâmara (“espaçador”) e a inalação é feita a partir desse local, reduz-se significativamente a absorção das grandes partículas. Gotículas ou partículas de pó com menos de 2 μm alcan-

çam os alvéolos, mas, como não sedimentam, podem ser exaladas.

Fármacos que se depositam na mucosa brônquica são parcialmente transportados com o muco brônquico em direção à laringe. A mucosa brônquica desloca-se em virtude do movimento ondulatório coordenado dos cílios epiteliais em direção à laringe. Fisiologicamente, esse transporte mucociliar funciona para remover as partículas inaladas com o ar. Somente uma porção do fármaco pulverizado alcança o trato respiratório, e somente uma fração consegue penetrar a mucosa. O restante é transportado pelos cílios até a laringe e deglutido. Em condições desfavoráveis, cerca de 90% da dose inalada acaba no trato gastrointestinal. A vantagem da administração por inalação – isto é, a aplicação localizada sem atuação sistêmica – pode ser maximizada com o uso de fármacos que são pouco absorvidos no intestino (tiotrópico, cromolina) ou que estão sujeitos à eliminação pré-sistêmica (p. 60); por exemplo, glicocorticoides como dipropionato de beclometasona, flunisolida e propionato de fluticasona ou β -agonistas como salbutamol e fenoterol.

Mesmo quando a fração deglutida de um fármaco inalado é absorvida em forma inalterada, a administração por inalação tem a vantagem de a concentração nos brônquios ser maior do que nos outros órgãos.

A eficácia do transporte mucociliar depende da movimentação dos cílios e da viscosidade do muco brônquico. Ambos os fatores podem estar alterados patologicamente (p. ex., na tosse e na bronquite crônica do fumante), comprometendo, assim, sua eficácia.

A. Aplicação por inalação

Profundidade alcançada pela inalação da solução aerossolizada contendo o fármaco

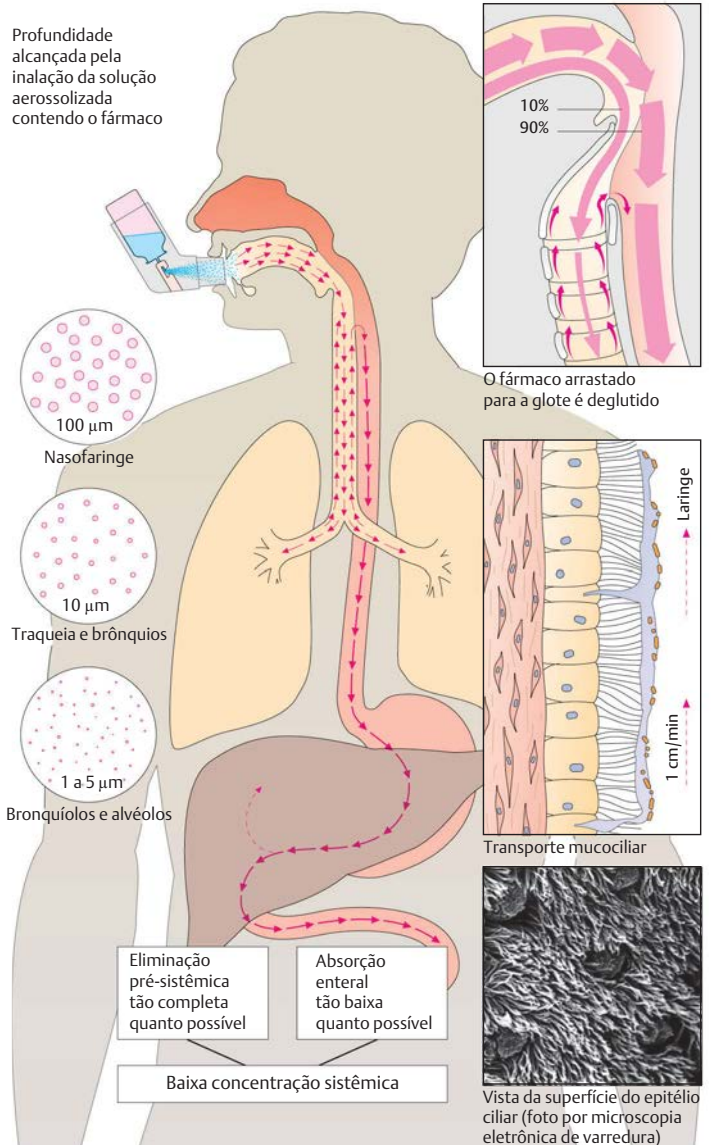


Figura 3.2

32 3.3 Medicamentos dermatológicos

Medicamentos dermatológicos

As preparações farmacêuticas aplicadas sobre a pele (**medicamentos dermatológicos**) têm o propósito de mantê-la ou de protegê-la de influências externas nocivas (► Fig. 3.3A) ou permitir que um componente ativo da formulação tenha acesso ao interior da pele ou, se apropriado, à circulação geral (► Fig. 3.3B).

Protetores da pele

O estado da pele (seca, não oleosa, gretada, úmida, oleosa, elástica) e o tipo de irritação (exposição prolongada à água, uso regular de desinfetantes que contêm álcool, longa exposição ao sol) que têm uma influência prejudicial sobre a pele requerem um amplo espectro de protetores (► Fig. 3.3A). As diferenças entre os vários medicamentos protetores baseiam-se na consistência, nas propriedades físico-químicas (lipo ou hidrofiliicidade) e na presença de aditivos.

► **Pós.** São polvilhados sobre a pele intacta e consistem em talco, estearato de magnésio, dióxido de silício ou amido. Eles aderem à pele, formando uma película que atenua a irritação mecânica. Os pós exercem um efeito secante (uma grande superfície favorece a evaporação).

► **Pomadas lipofílicas, pomadas oleosas.** Consistem em uma base lipofílica (óleo de parafina, vaselina ou lanolina) e podem conter até 1% de constituintes em pó, como, por exemplo, óxido de zinco, óxido de titânio, amido ou uma mistura destes.

► **Pastas, pastas oleosas.** Trata-se de pomadas oleosas que contêm mais de 10% de pós constituintes.

► **Cremes lipofílicos.** Devido a serem emulsões de água em óleo, são mais fáceis de espalhar do que a pasta e a pomada lipofílica.

► **Hidrogel e pomadas hidrofílicas.** Obtem sua consistência por meio de diferentes agentes

formadores de gel (gelatina, metilcelulose, polietilenoglicol), enquanto as **loções** são suspensões aquosas de constituintes sólidos e insolúveis em água.

► **Cremes hidrofílicos (aquosos).** Resultam de uma emulsão de um óleo em água formada com auxílio de emulgores.

Todos os produtos dermatológicos com base lipofílica aderem à pele como uma camada repelente à água. Não são laváveis e dificultam (**ocluem**) a perda de água através da pele. A pele é protegida do ressecamento e, consequentemente, sua hidratação e elasticidade aumentam. A diminuição da evaporação resulta em aquecimento da pele sob a aplicação.

Os produtos dermatológicos hidrofílicos podem ser lavados com facilidade e não impedem a perda transcutânea de água. A evaporação da água é percebida como uma sensação refrescante.

Os produtos dermatológicos como veículos

Para chegar ao local de ação, o fármaco deve sair da preparação farmacêutica e *penetrar* na pele (► Fig. 3.3B), se for desejado um efeito local (p. ex., pomada de glicocorticoide), ou ser capaz de *atravessá-la*, se a pretensão for um efeito sistêmico (sistemas terapêuticos transcutâneos, como emplastro de nitroglicerina, p. 138). A tendência de o fármaco sair do veículo torna-se muito maior quanto mais o fármaco (F) e o veículo (V) diferirem em lipofiliicidade (a tendência é alta quando: F é hidrofílico e V é lipofílico ou F é lipofílico e V é hidrofílico). Como a pele é uma barreira lipofílica (p. 38), somente os fármacos lipofílicos são absorvidos. Os fármacos hidrofílicos não penetram na pele nem quando aplicados em veículos lipofílicos. Essa formulação pode ser útil quando são necessárias altas concentrações do fármaco na superfície da pele (p. ex., pomada de neomicina contra infecções bacterianas cutâneas).

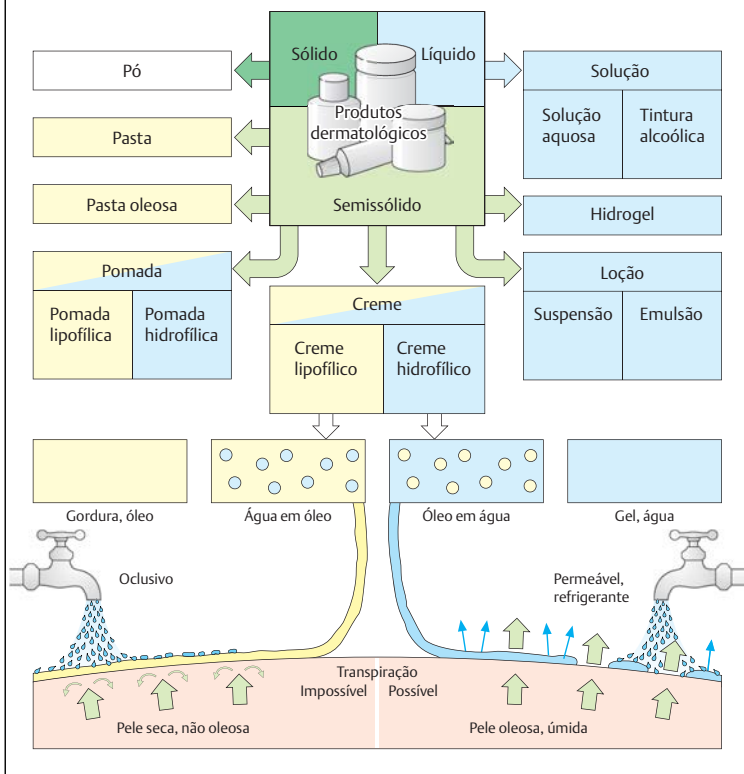
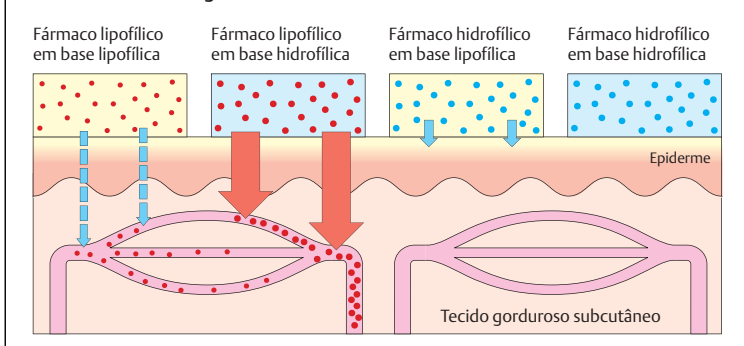
A. Dermatológicos como protetores da pele**B. Produtos dermatológicos como veículos de fármacos**

Figura 3.3

34 3.4 Distribuição no organismo

Da aplicação à distribuição no organismo

Em geral, os fármacos alcançam seus órgãos-alvo por meio da corrente sanguínea. Assim, eles primeiramente precisam chegar ao sangue, geralmente no ramo venoso da circulação. Há diversos possíveis locais de entrada. O fármaco pode ser injetado ou infundido por via **intravenosa** (IV). Nesse caso, ele é introduzido diretamente na corrente sanguínea. Na injeção **subcutânea** ou **intramuscular**, o fármaco precisa difundir-se do local de aplicação até o sangue. Como esses procedimentos implicam uma lesão à pele, deve-se ter muito cuidado com a técnica. Por essa razão, a **via oral** (i.e., a simples ingestão pela boca) é escolhida mais frequentemente, com a subsequente captação do fármaco pela mucosa gastrointestinal até a circulação. A desvantagem dessa via é que o fármaco precisa atravessar o fígado (sistema porta) no seu caminho para a circulação geral. Em todas as vias de aplicação citadas acima, esse fato é levado em consideração para qualquer fármaco que, rapidamente, é transformado ou possivelmente inativado no fígado, como ocorre, por exemplo, no efeito de primeira passagem, eliminação pré-sistêmica (p. 60) e biodisponibilidade. Além disso, o fármaco precisa atravessar os pulmões antes de alcançar a circulação sistêmica. No tecido pulmonar, podem ficar retidos principalmente os fármacos hidrofóbicos. Os pulmões, portanto, podem atuar como depósito e evitar o rápido aumento da concentração do fármaco no sangue periférico depois da injeção IV (é importante, p. ex., na administração de anestésicos IV). Mesmo na administração por via **retal**, pelo menos parte do fármaco tem acesso à circulação geral por meio da veia porta. Apenas o sangue do curto segmento terminal do reto chega diretamente à veia cava inferior. A passagem do fármaco pelo fígado é evitada

completamente quando a absorção ocorre por via bucal ou sublingual, já que o sangue venoso da mucosa oral chega à veia cava superior. A passagem pelo fígado também é evitada com a administração por inalação (p. 30). Contudo, essa via, em geral, é utilizada com pretensão de efeito local e apenas excepcionalmente para efeito sistêmico. Sob certas condições, o fármaco também pode ser aplicado percutaneamente na forma de um sistema de aplicação **transdermal**. Nesse caso, o fármaco é liberado de um reservatório em velocidade constante durante várias horas e, então, atravessa a epiderme e o tecido conectivo subepidérmico, entrando nos capilares. Poucos fármacos podem ser aplicados por via transdermal. A exequibilidade dessa via é determinada pelas propriedades físico-químicas do fármaco e pelas necessidades terapêuticas (efeito imediato *versus* efeito prolongado).

A velocidade de absorção do fármaco é determinada também pela via e pelo método de aplicação. Ela é mais rápida com a injeção **intravenosa**, menos rápida com a injeção **intramuscular** e mais lenta com a injeção **subcutânea**. Quando o fármaco é aplicado na mucosa oral (vias **bucal** e **sublingual**), os níveis plasmáticos aumentam mais rapidamente do que com a **via oral** convencional de um comprimido, pois o fármaco é depositado diretamente no local da absorção e alcança concentrações elevadas na saliva, o que acelera sua absorção pelo epitélio oral. Além disso, essa via evita a passagem pelo fígado e, assim, a eliminação pré-sistêmica. A via bucal (ou sublingual) não é adequada para fármacos pouco hidrossolúveis ou de absorção escassa. Esses fármacos devem ser administrados por via oral devido ao volume de líquido para dissolução e à superfície de absorção serem muito maiores no intestino delgado do que na cavidade oral.

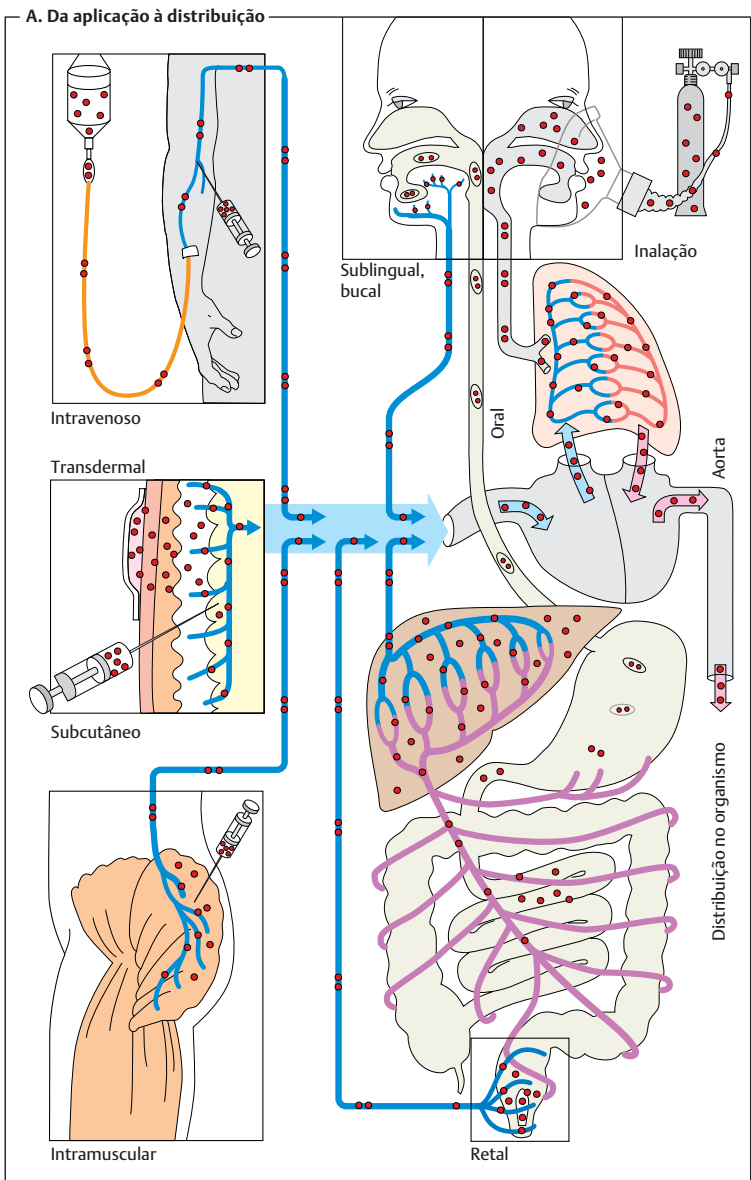


Figura 3.4

36 4.1 Possíveis locais da ação dos fármacos

Possíveis locais da ação dos fármacos

Os fármacos são empregados para exercer influência seletiva em processos vitais, visando aliviar ou eliminar sintomas de doenças. A menor unidade do organismo é a **célula**. A membrana externa, plasmalema, delimita a célula do meio vizinho com eficácia, permitindo um elevado grau de autonomia interna. Para *trocas metabólicas controladas com o meio*, existem as **proteínas de transporte** que estão incorporadas ao plasmalema (► Fig. 4.1A 1), funcionando como bombas dependentes de energia (p. ex., Na^+ , K^+ -ATPase, p. 148), transportadores (“carregadores”), como, por exemplo, para o cotransporte de Na^+ -glicose, ou canais iônicos (p. ex., canal de Na^+ , p. 150, e de Ca^{2+} , p. 140).

A *coordenação funcional entre as células individuais* é imprescindível para a viabilidade do organismo e também para a sobrevivência das células individualmente. As funções celulares são coordenadas por meio de contatos citosólicos entre células vizinhas (junções estreitadas, ou *gap junctions*, p. ex., no miocárdio) e de mediadores para a transmissão de informações. Incluem-se aqui os “transmissores” liberados pelos nervos, os quais as células são capazes de reconhecer com o auxílio de locais de ligação especializados na membrana, os **receptores**. Outra classe de sinalizadores químicos são os hormônios secretados pelas glândulas endócrinas, que alcançam as células por meio do sangue e do líquido extracelular. Por fim, substâncias sinalizadoras podem originar-se de células vizinhas: regulação parácrina, por exemplo, por meio das prostaglandinas (p. 198).

O **efeito de um fármaco**, em geral, resulta da interferência na função celular. Os locais de ação dos fármacos podem ser os receptores dos transmissores endógenos (agonistas e antagonistas de receptores, p. 78). A função celular também pode ser alterada por atividade dos sistemas de transporte de membrana (p. ex., glicosídeos cardíacos, p. 148; diuréticos

de alça, p. 140; e antagonistas de cálcio, p. 140). Os fármacos também podem interferir diretamente em processos metabólicos intracelulares (► Fig. 4.1A2), por exemplo, inibindo (inibidores de fosfodiesterase, p. 136) ou ativando (nitratos orgânicos, p. 138) uma enzima; até mesmo reações no núcleo da célula podem ser afetadas (p. ex., lesões no DNA por certos citostáticos).

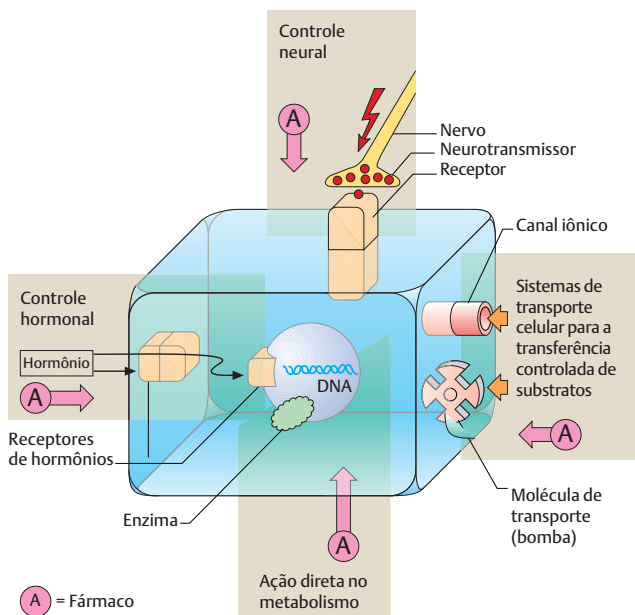
Ao contrário dos fármacos que atuam em constituintes da membrana celular pelo lado de fora da célula, os que atuam no seu interior precisam atravessar a membrana.

A **membrana celular** é basicamente constituída de uma **camada dupla de fosfolípidos** (“bimolecular” com $50 \text{ \AA} = 5 \text{ nm}$ de espessura), na qual se encontram incrustadas proteínas integrais de membrana (p. ex., os receptores e transportadores). As moléculas de **fosfolípidos** contêm duas cadeias longas de **ácidos graxos** em ligação tipo éster com dois dos três grupos hidroxila do **glicerol**. Ligado à terceira hidroxila, há um **ácido fosfórico** que, por sua vez, contém um **resíduo adicional**, como, por exemplo, o álcool colina (fosfatidilcolina = lecitina), o aminoácido serina (fosfatidilserina) ou o açúcar inositol (fosfatidilinositol). Em termos de solubilidade, os fosfolípidos são anfífilos: a região que contém a cadeia apolar de ácidos graxos é lipofílica; o restante – a **cabeça polar** –, hidrofílica. Devido a essas características de **solubilidade**, os fosfolípidos aglutinam-se, de certo modo, “automaticamente” em uma camada bimolecular no meio aquoso: a cabeça polar voltada para fora no meio aquoso, e as cadeias de ácidos graxos voltadas entre si e projetadas para o interior da membrana (► Fig. 4.1A3).

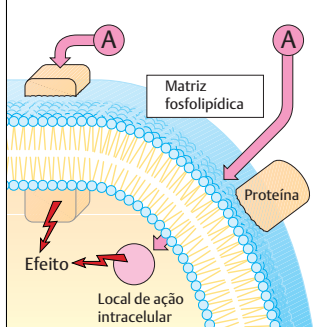
O **interior hidrofóbico** da membrana fosfolípida constitui uma **barreira** praticamente intransponível para a **difusão** de partículas polares, especialmente as ionizadas. As partículas apolares, contudo, conseguem penetrar na membrana. Isso tem grande importância para a absorção, a distribuição e a eliminação dos fármacos.

A. Locais onde os fármacos podem modificar a função celular

1.



2.



3.

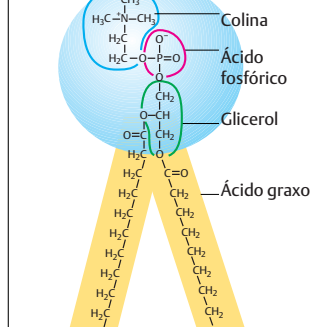


Figura 4.1

38 5.1 Barreiras externas do organismo

Barreiras externas do organismo

Antes de chegar à corrente sanguínea (i.e., durante a absorção), o fármaco precisa ultrapassar barreiras que delimitam o organismo do meio, isto é, que separam o *meio interno* do *meio externo*. Essas barreiras são formadas pela pele e por membranas mucosas.

Quando a absorção ocorre no **intestino** (absorção enteral), a barreira é o epitélio intestinal. Esse epitélio de uma única camada é formado por enterócitos com microvilosidades (borda em escova) para aumentar a superfície e por células caliciformes secretoras de muco. No lado luminal, essas células são unidas entre si pelas *zônulas de oclusão* (indicadas pelos pontos pretos no esquema apresentado na figura inferior esquerda da página seguinte).

A *zônula de oclusão*, ou junção estreitada, é uma região onde as membranas fosfolipídicas das duas células estabelecem um contato bem-estreito e unem-se por uma proteína integrada de membrana. A região de fusão circunda cada célula como um anel, fusionando cada célula com suas vizinhas. Assim, forma-se uma barreira contínua entre os dois espaços separados pela camada celular – no caso do intestino, o lúmen intestinal e o espaço intersticial. A eficiência com que essa barreira limita as trocas de substâncias pode ser aumentada multiplicando essas junções de oclusão, como ocorre por exemplo, no endotélio dos vasos cerebrais. As proteínas conectoras parecem servir, além disso, para evitar a mistura de proteínas funcionais de membrana (moléculas transportadoras, bombas iônicas, canais iônicos) que são características em áreas apicais ou basolaterais da membrana celular.

Podem ser absorvidos por via enteral os fármacos cujas características físico-químicas permitem a passagem através do interior lipofílico (amarelo) da camada bimolecular de fosfolípidos ou aqueles que podem utilizar um mecanismo disponível de transporte para o interior.

Por outro lado, existem *bombas de efluxo* (glicoproteínas P) na membrana celular luminal que

podem transportar os fármacos de volta para o lúmen intestinal.

A absorção de um fármaco é caracterizada pelo *quociente de absorção*, que é a quantidade absorvida dividida pela quantidade disponível para absorção no intestino.

No **trato respiratório**, as células epiteliais cilindricas também são unidas no lado luminal pelas *zônulas ocludentes*, de forma que os compartimentos bronquial e intersticial são delimitados por uma barreira fosfolipídica contínua.

Na aplicação bucal ou sublingual, o fármaco encontra como barreira um epitélio estratificado escamoso não queratinizado na **mucosa oral**. Nesse, as células estabelecem contatos pontuais entre si na forma de desmossomos (não representados), mas não selam os espaços intercelulares. Para isso, as células têm a propriedade de secretar lipídeos polares que se organizam em camadas no espaço extracelular (recorte semicircular, no centro à direita). Assim, forma-se uma barreira fosfolipídica contínua também no epitélio escamoso, mas, neste caso, de localização extracelular, diferentemente do epitélio intestinal. O mesmo princípio de barreira ocorre no epitélio escamoso estratificado e queratinizado da **pele**.

A formação de uma camada fosfolipídica contínua significa que somente os fármacos lipofílicos podem entrar no organismo através do epitélio estratificado. A extensão e a velocidade de absorção dependem da espessura da epiderme, que, por sua vez, depende da espessura do estrato córneo.

Exemplos de fármacos que podem atravessar a pele e a corrente sanguínea incluem a escopolamina (p. 126), a nitroglicerina (p. 138), a fentanila (p. 214) e os hormônios gonadais (p. 246).

Naturalmente, também podem atravessar a pele as substâncias tóxicas que são suficientemente lipossolúveis. Exemplos de substâncias que possibilitam intoxicações percutâneas são benzol, dibenzodioxina clorada e organofosforados.

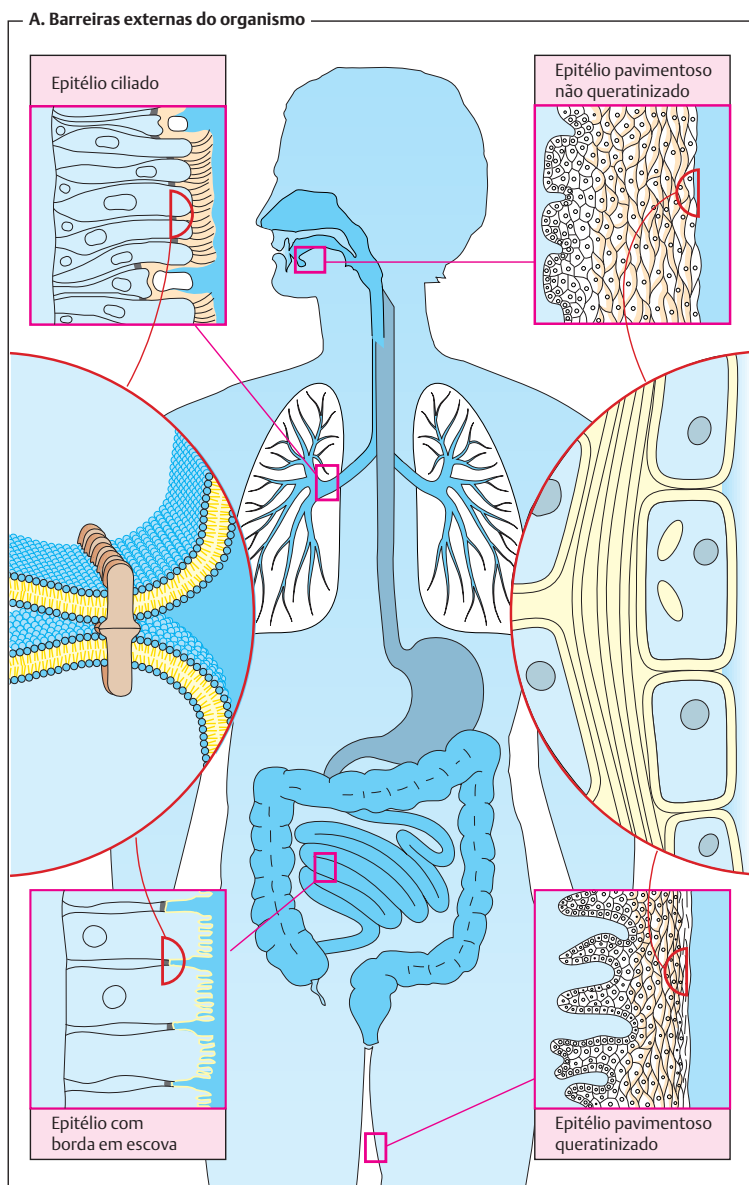


Figura 5.1

40 5.2 Barreiras sangue-tecido

Barreiras sangue-tecido

Os fármacos são transportados para cada tecido do organismo pelo sangue. Para chegar ao local de ação, eles devem sair da circulação, o que ocorre principalmente no nível capilar. A superfície para trocas é mais extensa no leito capilar amplamente ramificado, e o tempo de permanência é longo (baixa velocidade de fluxo). A parede capilar constitui a **barreira sangue-tecido**. Ela consiste basicamente em uma camada de células endoteliais e da membrana basal que as envolve (linha preta espessa representada na ilustração). As células endoteliais estão aderidas umas às outras por junções estreitadas ou zônulas de oclusão (assinalado com Z na fotografia de microscopia eletrônica (ME), superior à esquerda), não deixando frestas, lacunas ou poros que permitam que o fármaco passe livremente do sangue ao interstício (E = parte de um eritrócito).

A barreira sangue-tecido está diferentemente desenvolvida nos vários leitos capilares. A permeabilidade da parede capilar aos fármacos é determinada pelas características estruturais e funcionais das células endoteliais.

Na maioria dos leitos capilares, como, por exemplo, no **músculo cardíaco**, as células endoteliais são caracterizadas por uma pronunciada **atividade transcitótica**, que se revela pela grande quantidade de invaginações e vesículas (assinalado pelas setas na fotografia de (ME), superior à direita). A atividade transcitótica acarreta o transporte de líquido do sangue para o interstício e vice-versa. Com esse líquido, as substâncias dissolvidas, incluindo fármacos, podem atravessar a barreira sangue-tecido. Nessa forma de transporte, as propriedades físico-químicas dos fármacos têm pouca importância.

Em alguns leitos capilares (p. ex., no **pâncreas**), as células endoteliais apresentam **frestas**. Embora as células estejam intimamente ligadas, elas possuem poros (setas na fotografia

de ME, inferior à esquerda) que são fechados apenas por diafragmas. Tanto o diafragma como a membrana basal podem ser facilmente atravessados por fármacos de baixa massa molecular – ou seja, a maioria – e, em certo grau, também pelas macromoléculas, como, por exemplo, proteínas como a insulina (G: grânulo de armazenamento de insulina). A permeabilidade é determinada pelo tamanho e pela carga elétrica da macromolécula. Endotélios com frestas intracelulares encontram-se, por exemplo, nas redes capilares do *intestino* e das *glândulas endócrinas*.

No **encéfalo** e na medula espinhal – ou seja, no **SNC** –, o endotélio capilar não apresenta poros, e há pouca atividade transcitótica. Para atravessar a **barreira hematoencefálica**, os fármacos devem difundir-se através das células endoteliais, isto é, atravessar as suas membranas luminal e basal. O movimento por essa via (p. 42) requer propriedades físico-químicas específicas do fármaco ou a presença de um mecanismo de transporte (p. ex., L-dopa, p. 334). O endotélio capilar dos vasos cerebrais apresenta um mecanismo adicional de proteção: uma proteína de transporte (glicoproteína-P) que tem condições de bombear de volta determinadas substâncias estranhas que conseguem atravessar.

Nenhum tipo de barreira para trocas de substâncias entre sangue e interstício existe no **figado**, onde as células endoteliais apresentam frestas amplas (100 nm de diâmetro) voltadas para o espaço de Disse (D) e onde nem diafragma nem membrana basal impedem a passagem de fármacos.

Barreiras de difusão também podem estar presentes fora da parede capilar: a **barreira placentária**, formada pela fusão das células sincício-trofoblastos, e a **barreira sangue-testículo**, formada pelas junções que conectam as células de Sertoli.

(As barras verticais nas fotografias de ME correspondem a 1 µm.)

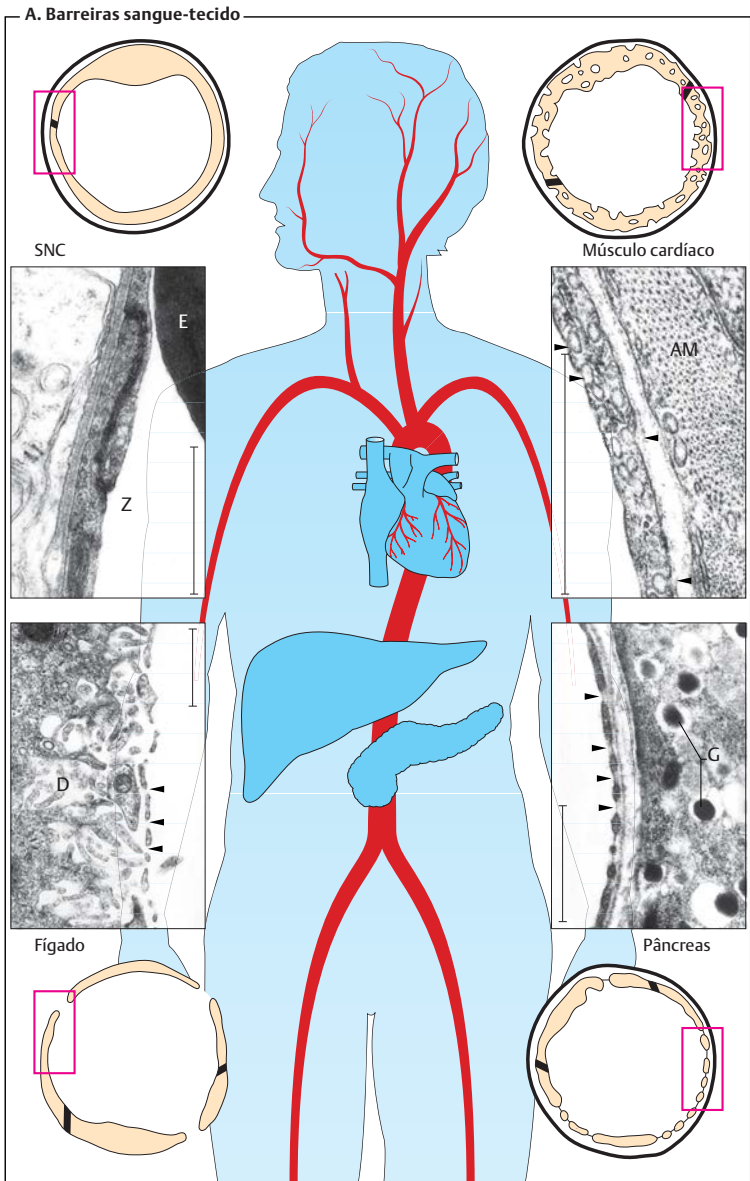


Figura 5.2

* N. de R.T. A sigla AM na figura significa actoniosina.

42 5.3 Passagem pela membrana

Passagem pela membrana

A capacidade de atravessar a dupla camada lipídica é imprescindível para a absorção dos fármacos, para sua entrada nas células e nas organelas celulares e para sua passagem através das barreiras hematoencefálica e placentária. Devido à sua natureza anfifílica, os fosfolípidos formam camadas duplas que apresentam uma superfície hidrofílica e um interior hidrofóbico (p. 36). Os fármacos podem atravessar essa membrana de três modos distintos.

► **Difusão** (► Fig. 5.3A). Fármacos lipofílicos (pontos vermelhos) podem difundir-se diretamente através da bicamada lipídica de acordo com o gradiente de concentração através da membrana. Para fármacos muito hidrofílicos (p. ex., norepinefrina), a membrana lipídica constitui um obstáculo quase intransponível.

► **Transporte passivo** (► Fig. 5.3A). Para permitir que substâncias que não conseguem atravessar membranas entrem nas células e compartimentos celulares, muitos tecidos dispõem de sistemas de transporte. Eles estão localizados nas membranas e são mais ou menos específicos para um grupo de substâncias. No transporte passivo, não há gasto de energia. Canais ou proteínas transportadoras possibilitam a passagem de substâncias hidrofílicas através da membrana. Como exemplos, há canais iônicos voltagem-dependentes ou ligante-dependentes (p. 150), como o canal de Na^+ voltagem-dependente (p. 204), canais de Ca^{2+} (p. 140) e aquaporinas. As aquaporinas constituem uma família de proteínas de transporte especializadas que permite a passagem de água através da membrana hidrofóbica em inúmeros tecidos do organismo (p. 176).

► **Transporte ativo** (► Fig. 5.3A). Inúmeros processos de transporte no organismo consomem energia, direta ou indiretamente, na forma de ATP – e particularmente quando uma substância deve ser transportada contra o seu gradiente de concentração através da membrana celular. São denominadas transportadores **ativos primários** as proteínas que hidrolisam ATP (ATPase) e que, assim, podem transportar as substâncias. São exemplos a Na^+ - K^+ -ATPase e

a H^+ - K^+ -ATPase das células parietais do estômago. Alguns transportadores ativos primários são alvos de fármacos: os glicosídeos cardíacos inibem a Na^+ - K^+ -ATPase (p. 148). Os inibidores da bomba de prótons diminuem a produção de ácidos no estômago pela inibição da H^+ - K^+ -ATPase (p. 184).

Os transportes **ativos secundários** resultam do acoplamento funcional de um cotransportador a um transportador primário dependente de ATP (► Fig. 5.3A). Nesse caso, a energia necessária para o transporte é obtida do deslocamento de íons segundo seu gradiente. Em geral, o gradiente de Na^+ é o doador da energia (► Fig. 5.3A, triângulos amarelos). A manutenção desse gradiente iônico é novamente atribuição de uma Na^+ - K^+ -ATPase. Diversos transportadores de neurotransmissores, cátions e ânions usam o gradiente de Na^+ como força motriz (ver transportador SLC, p. 44).

► **Transcitose (transporte vesicular)**, ► Fig. 5.3B). Pela formação de vesículas, um fármaco dissolvido no líquido extracelular pode ser incluído no conteúdo e, então, transferido para o citoplasma, a menos que a vesícula (fagossomo) se funda com lisossomos, formando fagolisossomos, e o fármaco transportado seja degradado (biotransformado).

► **Endocitose mediada por receptor** (► Fig. 5.3B). Primeiramente, o fármaco liga-se aos receptores da superfície da membrana (1, 2), cujo domínio citosólico faz contato com proteínas específicas (adaptinas, 3). Os complexos fármaco-receptor migram lateralmente na membrana e agregam-se a outros complexos sob influência de claritrina (4). A região da membrana afetada invagina-se, formando uma vesícula livre (5). A camada de claritrina e adaptina é removida (6), formando um endossomo inicial (7), cujo interior tem sua concentração de prótons aumentada. Isso causa a dissociação do fármaco de seu receptor. A seguir, as porções da membrana que contêm o receptor se separam do endossomo (8). Esses fragmentos de membrana recirculam ao plasmalema (9), enquanto o endossomo é transportado para as organelas-alvo (10).

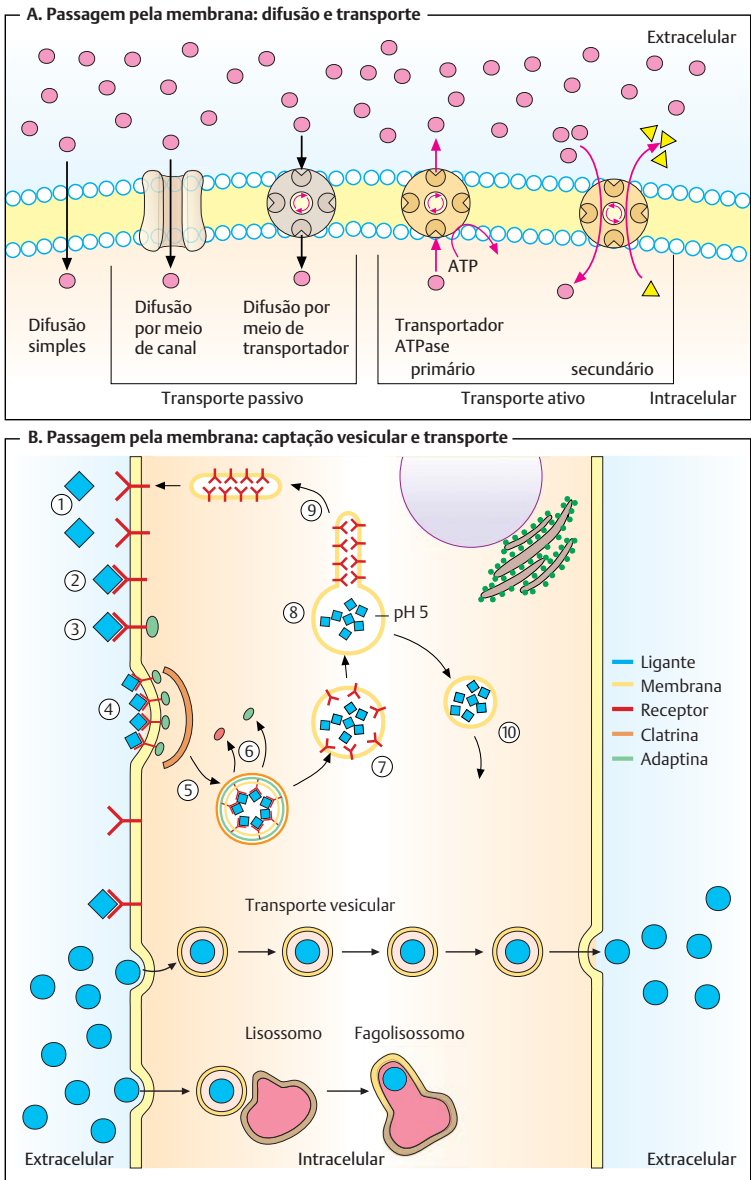


Figura 5.3

Transporte de fármacos

Poucas moléculas conseguem atravessar a membrana celular sem auxílio de proteínas especializadas. No mínimo 5% dos genes humanos codificam proteínas que servem para o transporte de substâncias. Essas proteínas de transporte têm um significado importante em farmacologia, pois estão envolvidas na distribuição, ação e eliminação de fármacos.

A família do **transportador ABC** (► Fig. 5.4A) intermedeia o transporte ativo de substâncias do interior de células funcionais polarizadas para o compartimento extracelular ("**transportadores de efluxo**"). Essas proteínas de transporte contêm os denominados "cassetes de ligação de ATP", que são domínios proteicos que utilizam a energia do ATP para o transporte. O primeiro componente descoberto dessa família foi a glicoproteína-P (representada pelas siglas P-gp, MDR1 ou ABCB1), que é capaz de transportar citostáticos para fora de células tumorais em cultura e, com isso, torná-las menos sensíveis à ação citostática (p. 302). A glicoproteína-P, bem como outros membros dessa família, não são expressos somente em células tumorais, mas são ubíquos no organismo (► Fig. 5.4C). Na borda em escova do epitélio intestinal, fazem a eliminação de fármacos e reduzem, por exemplo, a biodisponibilidade da digoxina. No lado luminal das células endoteliais dos capilares cerebrais, a glicoproteína-P transporta fármacos para o sangue e, assim, limita o seu acesso ao encéfalo (p. ex., o antidiarreico opioide loperamida, p. 188). Nos canalículos biliares hepáticos (p. 50),

assim como nas membranas apicais tubulares dos rins, as glicoproteínas-P e outras "proteínas associadas à resistência a múltiplos fármacos" (MRP2,3, do inglês *multidrug resistance-associated proteins*) estimulam a excreção de fármacos e conjugados. Inúmeras **interações medicamentosas** resultam da modulação das glicoproteínas-P e dos transportadores ABC. Os inibidores das glicoproteínas-P, como itraconazol ou atorvastatina, podem aumentar a biodisponibilidade dos fármacos transportados. Indutores, como, por exemplo, a rifampicina e a erva-de-são-joão, induzem a expressão de glicoproteína-P e de outras proteínas de biotransformação (p. ex., enzimas CYP450, p. 54; glicuroniltransferases, p. 56).

Diversos processos de transporte são intermediados pelo **transportador SLC** (transportador de soluto) (► Fig. 5.4B). Essas proteínas transportam seu substrato por difusão facilitada ou por processos ativos secundários, nos quais usam o gradiente de uma substância que foi gerado por ATPases. Assim, por exemplo, o transportador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ cardíaco usa o gradiente de Na^+ construído pela Na^+-K^+ -ATPase para transportar o Ca^{2+} para fora (p. 146). Os transportadores-SLC são fundamentais para a permeação de fármacos e seus metabólitos através de células polarizadas (► Fig. 5.4C). Além disso, esses transportadores também são alvos da ação de fármacos: os antidepressivos, por exemplo, inibem o transportador de serotonina e/ou norepinefrina em neurônios, que também pertencem à família dos transportadores SLC.

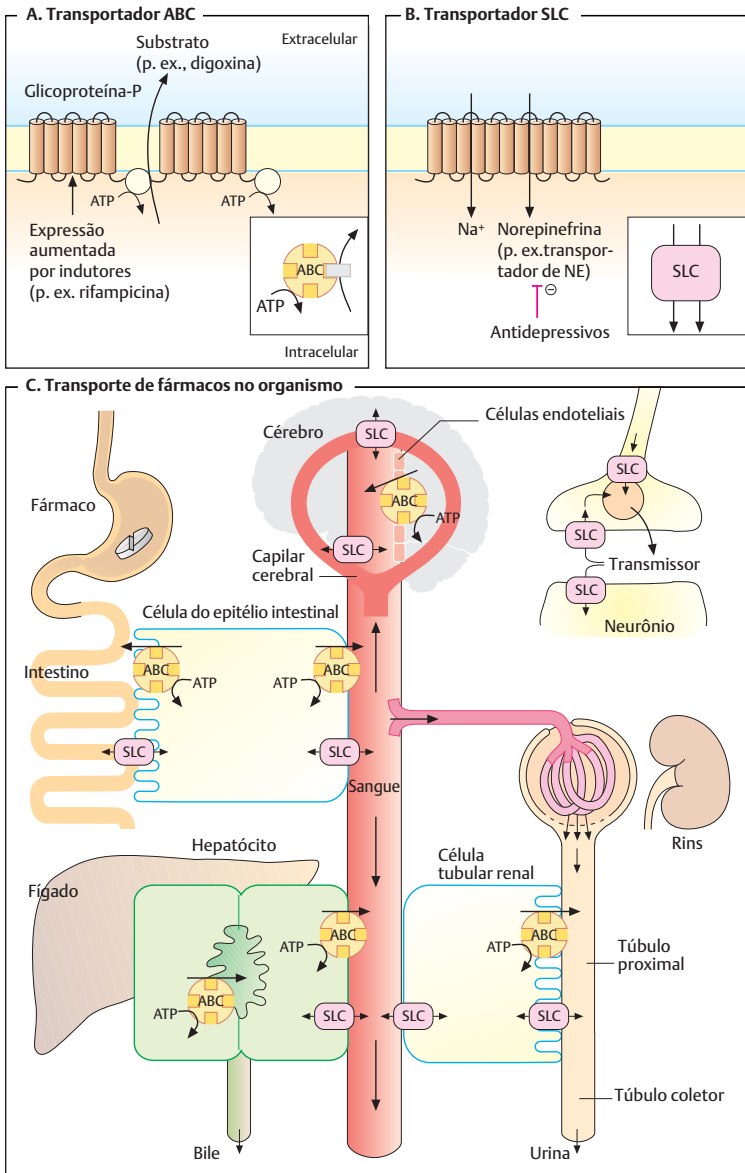


Figura 5.4

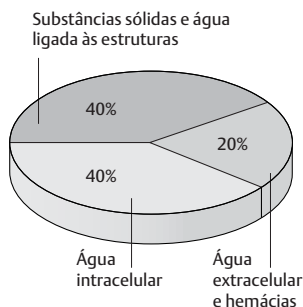
Distribuição de fármacos

Após a absorção, o fármaco distribui-se (► Fig. 5.6A) na corrente sanguínea (1) e, por meio dela, alcança vários tecidos do organismo. A distribuição pode se limitar ao espaço extracelular (volume plasmático mais espaço intersticial) (2) ou estender-se também para o meio intracelular (3). Certos fármacos podem se ligar fortemente às estruturas teciduais, de forma que a concentração plasmática inicial diminui significativamente, mesmo que a eliminação não tenha iniciado (4).

Após a distribuição no sangue, as macromoléculas permanecem, em grande parte, confinadas no espaço vascular, porque sua passagem pela barreira sangue-tecido, ou endotélio, é escassa, mesmo onde os capilares são fenestrados. Essa propriedade é utilizada terapêuticamente quando a perda de sangue requer reposição do volume plasmático, por exemplo, com infusão de substitutos de plasma (p. 168). Além disso, no compartimento vascular concentram-se também os fármacos que possuem alta afinidade pelas proteínas plasmáticas (p. 48; determinação do volume plasmático com corantes que se ligam às proteínas plasmáticas). O fármaco livre, não ligado às proteínas, pode sair da circulação com distintos graus de facilidade, pois a barreira sangue-tecido (p. 40) apresenta distintos graus de desenvolvimento nos diferentes segmentos da rede vascular. Essas diferenças regionais não estão representadas na ► Figura 5.6.

A distribuição no organismo é determinada pela capacidade de atravessar a barreira constituída pelas membranas celulares. Fármacos hidrofílicos (p. ex., inulina) não são captados pelas células e nem se ligam às superfícies das células, podendo, assim, ser utilizados para determinar o volume extracelular (2). Fármacos lipofílicos difundem-se através das membranas celulares e podem alcançar uma distribuição uniforme nos líquidos corporais (3).

As demais divisões dos compartimentos são representadas na ► Figura 5.6.



Compartimentos aquosos potencialmente disponíveis para diluição de fármacos

Figura 5.5

A proporção de água intersticial e água intracelular varia com a idade e a massa corpórea. Em percentual, o volume de líquido intersticial é alto nos prematuros e recém-nascidos (até 50% da água corpórea) e menor nos idosos.

A concentração (c) de uma solução corresponde à quantidade (D) de uma substância dissolvida em um volume (V): $c = D/V$. Conhecendo-se a dose (D) de um fármaco e sua concentração plasmática (c), pode-se calcular o volume de distribuição (V): $V = D/c$. Contudo, isso representa um volume de distribuição aparente (V_{ap}), pois se presume uma distribuição uniforme no organismo. Não ocorre distribuição homogênea se o fármaco se liga às membranas celulares (5) ou às membranas das organelas intracelulares (6) ou for armazenado no seu interior (7). Devido à ligação (fixação) nos tecidos, a concentração plasmática c torna-se baixa, e o V_{ap} pode ser maior do que o volume real. Inversamente, se uma grande fração de fármaco se ligar às proteínas plasmáticas, c torna-se grande, e o valor calculado do V_{ap} pode ser menor do que o que existe biologicamente.

A. Possíveis modos de distribuição de um fármaco

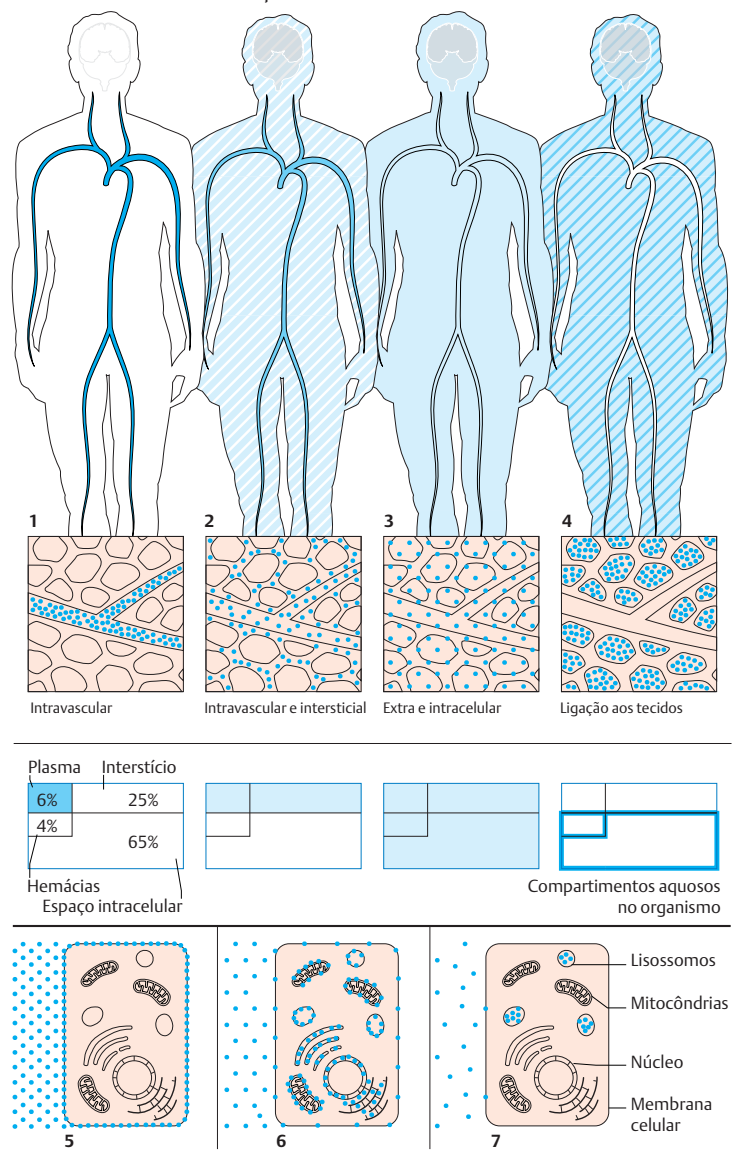


Figura 5.6

Ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas

As moléculas dos fármacos podem ligar-se às inúmeras moléculas de albumina disponíveis no sangue. Formam-se, dessa maneira, complexos fármaco-proteína.

A **ligação às proteínas** envolve principalmente a albumina e, em menor número, as β -globulinas e as glicoproteínas ácidas. Outras proteínas plasmáticas (p. ex., transcortina, transferrina, globulina ligadora de tiroxina) são importantes apenas para ligação de substâncias específicas. A extensão da ligação é determinada pela concentração do reagente e pela afinidade do fármaco pelas proteínas. A concentração de albumina no plasma alcança 4,6 g/100 mL ou 0,6 mM, propiciando uma elevada capacidade de ligação. Os fármacos geralmente exibem afinidade muito menor ($K_D \sim 10^{-5}$ a 10^{-3} M) pelas proteínas do plasma do que pelos seus locais de ligação específicos (receptores). Por isso, na faixa de concentrações terapêuticamente relevantes, a ligação da maioria dos fármacos com as proteínas é proporcional à concentração (com exceção do salicilato e certas sulfonamidas). Em outras palavras, nas concentrações terapêuticas da maioria dos fármacos, os locais de ligação nas moléculas de albumina não estão saturados.

As moléculas de albumina têm diferentes locais de ligação para fármacos aniônicos e catiônicos. A formação dos complexos pode ocorrer por ligações iônicas, mas forças de van der Waals também contribuem (p. 76). A extensão da ligação correlaciona-se com a hidrofobicidade (repulsão pela água) do fármaco.

A ligação com as proteínas plasmáticas é instantânea e reversível, isto é, qualquer alteração na concentração do fármaco não ligado

é seguida imediatamente por uma alteração correspondente na concentração do fármaco ligado. A ligação às proteínas é de grande importância, afinal é a concentração de fármaco livre que determina (1) a intensidade do efeito e (2) a velocidade de eliminação.

Para uma mesma concentração plasmática total (p. ex., 100 ng/mL), a concentração ativa será de 90 ng/mL para um fármaco que se liga 10% às proteínas e será apenas 1 ng/mL para um fármaco que se liga 99% às proteínas. A redução na concentração de fármaco livre em virtude da ligação às proteínas também afeta a biotransformação (p. ex., no fígado) e a eliminação pelos rins, já que somente o fármaco livre tem acesso aos locais hepáticos de biotransformação ou sofre filtração glomerular.

Quando a concentração de fármaco livre reduz, seja por biotransformação ou por excreção, uma quantidade maior de fármaco é liberada dos locais de ligação nas proteínas plasmáticas. A ligação à proteína plasmática é equivalente a um depósito que não apenas reduz a intensidade do efeito, mas também prolonga a sua duração por retardar a eliminação.

Se dois fármacos têm afinidade pelo mesmo local de ligação na molécula de albumina, eles competem entre si pela ligação com a proteína plasmática. Um fármaco pode deslocar o segundo do local de ligação e, assim, aumentar a sua concentração livre e ativa (uma forma de **interação medicamentosa**). O aumento da concentração livre do fármaco deslocado aumenta seu efeito e acelera sua eliminação.

Uma redução na concentração da albumina (devido a doença hepática, síndrome nefrótica, mau estado nutricional geral) causa alteração na farmacocinética dos fármacos que se ligam fortemente à albumina.

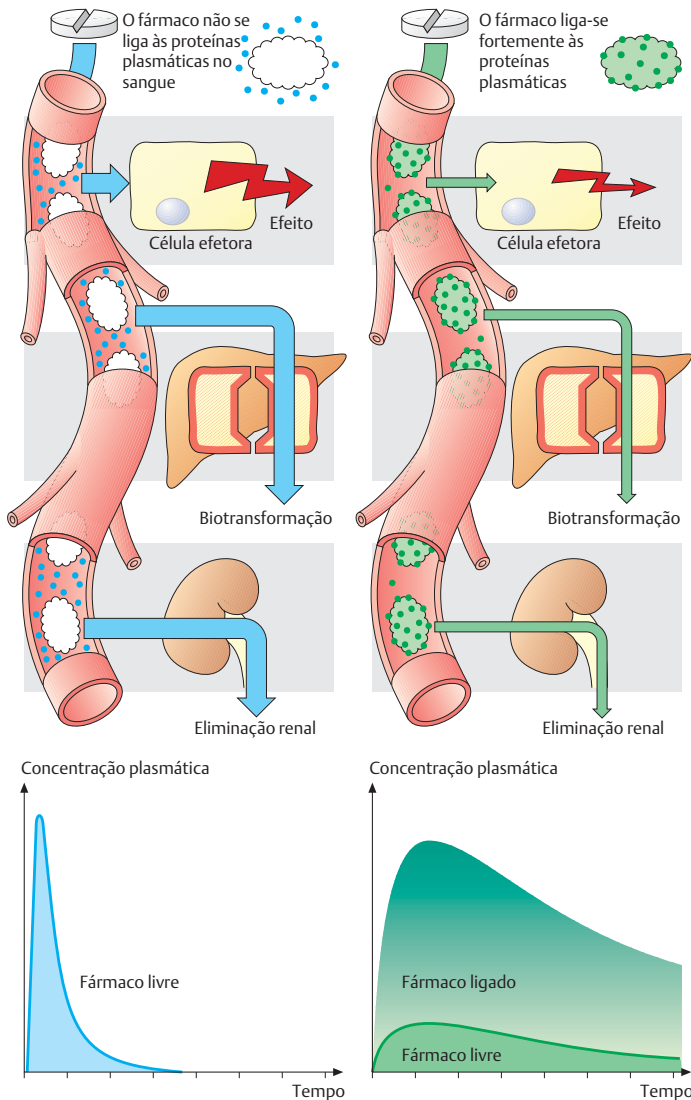
A. Importância da ligação proteica para a intensidade e a duração do efeito

Figura 5.7

O fígado como órgão excretor

O fígado, como principal órgão da biotransformação de fármacos, recebe, a cada minuto, 1.100 mL de sangue pela veia porta e mais 350 mL pela artéria hepática. O fígado é rico em sangue, contendo cerca de 500 mL nos vasos e sinusoides. Devido ao aumento da seção transversal, o fluxo intra-hepático desacelera (► Fig. 6.1A). Além disso, o endotélio especial dos sinusoides hepáticos (p. 40) permite a saída rápida da circulação – até mesmo de proteínas. O endotélio descontínuo e perfurado permite um contato íntimo não convencional e trocas intensas de substâncias entre o sangue e o parênquima hepático, o que ainda é facilitado pelas microvilosidades que cobrem a superfície dos hepatócitos no espaço de Disse.

Os hepatócitos secretam líquido biliar nos canaliculos biliares (em verde-escuro), os quais são completamente isolados do compartimento com sangue. A atividade secretora dos hepatócitos resulta em movimento dos líquidos para o espaço canalicular (► Fig. 6.1A).

O hepatócito contém inúmeras enzimas metabolicamente importantes que se localizam em parte nas mitocôndrias e em parte nas membranas dos **retículos endoplasmáticos liso** (REL) ou **rugoso** (RER). Na biotransformação de fármacos, as enzimas do REL desempenham um papel mais importante e é onde ocorrem as reações de oxidação-redução com consumo de oxigênio molecular. Como essas enzimas podem catalisar reações de hidroxilação ou oxidação de ligações –N–C– ou –O–C–, elas são denominadas **hidrolases** ou **oxidases de “função mista”**. O componente essencial desse sistema enzimático que contém ferro é o citocromo P450 (p. 54).

Há muitas isoenzimas da citocromoxidase conhecidas. Elas exibem diferentes padrões de especificidade pelo substrato. Ocorrem diferenças genéticas interindividuais na composição das enzimas (p. ex., na CYP2D6), o que pode causar variações na biotransformação de um fármaco de pessoa para pessoa. Isso tam-

bém ocorre com outros sistemas enzimáticos (denominação geral de *polimorfismo genético de biotransformação*).

Os fármacos lipofílicos são mais rapidamente captados e alcançam mais facilmente as oxidasas de função mista aninhadas nas membranas REL do que os fármacos hidrofílicos. Por exemplo (► Fig. 6.1B), um fármaco com características lipofílicas, em virtude de um substituinte aromático (anel fenil), pode ser hidroxilado, uma reação de fase I (p. 52), e, assim, tornar-se hidrofílico. Além das oxidasas, o REL contém redutases e glicuroniltransferases. Estas últimas conjugam ácido glicurônico com grupos hidroxila, carboxila, amina e amida (p. 52); por exemplo, também, no fenol que resulta de reação de fase I (reação de fase II: conjugação). Os metabólitos de fases I e II podem voltar para o sangue ou serem secretados ativamente para a bile por meio do transportador ABC (*ATP Binding Cassette transporter* = transportador de cassetes de ligação de ATP). Há várias proteínas transportadoras disponíveis para objetivos específicos: por exemplo, a MRP2 (*multidrug resistance-associated protein 2* = proteína 2 associada à resistência a múltiplos a fármacos) transporta conjugados aniônicos para os canaliculos biliares, enquanto a MRP3 pode direcioná-los pela membrana basolateral do hepatócito em direção à circulação geral.

A exposição prolongada a fármacos ou substâncias estranhas que sejam substratos das enzimas pode resultar na proliferação do REL no fígado (ver ► Fig. 6.1C e D). O mecanismo molecular dessa “hipertrofia” do REL foi esclarecido para alguns fármacos: por exemplo, o fenobarbital liga-se ao receptor nuclear (receptor androstano constitutivo), que dirige a expressão dos citocromos CYP2C9 e CYP2D6. A **indução de enzimas** acelera a biotransformação do fármaco indutor e também de outros fármacos (uma forma de **interação de fármacos**). A indução desenvolve-se pela exposição em poucos dias e resulta em um aumento de cerca de 2 a 3 vezes na velocidade da reação e desaparece depois da retirada do fármaco indutor.

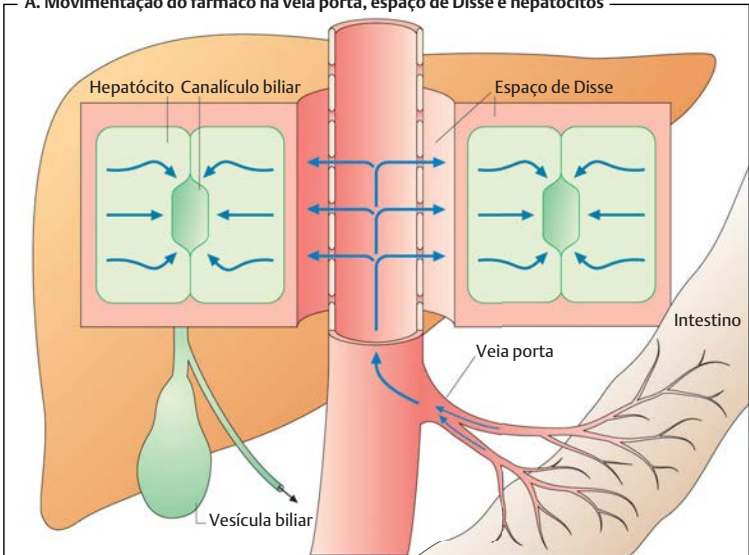
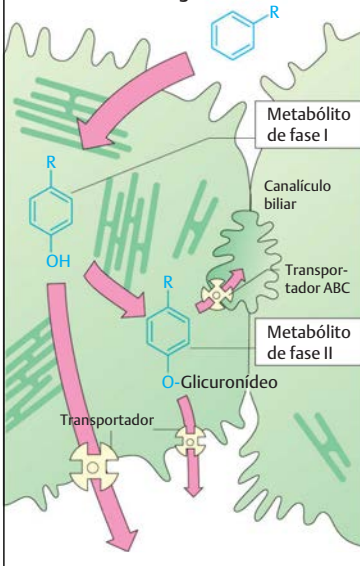
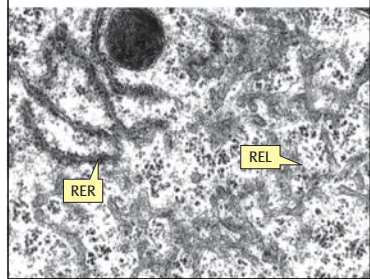
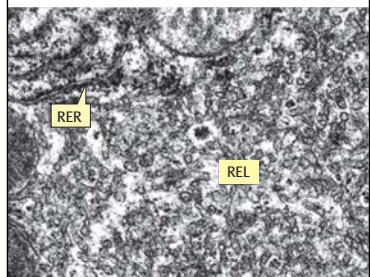
A. Movimentação do fármaco na veia porta, espaço de Disse e hepatócitos**B. Destino dos fármacos que são hidroxilados no fígado****C. Hepatócito normal****D. Hepatócito após uso de fenobarbital**

Figura 6.1

Biotransformação de fármacos

Muitos fármacos utilizados em terapêutica sofrem modificações químicas no organismo (**biotransformação**). Em geral, esse processo causa a perda da eficácia e o aumento da hidrofília (solubilidade em água). Este último facilita a eliminação pelas vias renal e hepática.

A **hidrólise** de um fármaco, juntamente com **oxidação**, **redução**, **alquilação** e **desalquilação**, constituem as **reações de fase I** da biotransformação de fármacos. Essas reações incluem todos os processos metabólicos capazes de alterar quimicamente a molécula do fármaco. Nas **reações de fase II (sintéticas)**, são formados produtos de **conjugação** do próprio fármaco ou de seus metabólitos de fase I com, por exemplo, ácido glicurônico ou ácido sulfúrico (p. 56).

As **reações de oxidação** (► Fig. 6.2A) podem ser divididas em dois tipos: aquelas em que é incorporado oxigênio na molécula do fármaco e aquelas em que a oxidação primária causa perda de parte da molécula. O primeiro tipo inclui reações de **hidroxilação**, **epoxidação** e **sulfoxidação**. Podem ser hidroxilados um substituinte alquila ou um anel aromático (p. ex., propranolol). Em ambos os casos, são formados produtos que serão conjugados a um resíduo de ácido orgânico, como, por exemplo, ácido glicurônico, em uma reação de fase II subsequente. A hidroxilação também pode ocorrer no átomo de nitrogênio, formando hidroxilaminas (p. ex., paracetamol).

O segundo tipo de biotransformação oxidativa compreende as reações de **desalquilação**. No caso das aminas, a desalquilação começa no nitrogênio com a hidroxilação do carbono vizinho ao nitrogênio. O produto intermediário é instável e degrada em uma amina desalquilada e no aldeído do radical removido. De forma similar, ocorre a desalquilação no oxigênio (p. ex., fenacetina) ou uma **desarilação** no enxofre (p. ex., azatioprina).

As reações de **redução** (► Fig. 6.2B) podem ocorrer nos átomos de oxigênio ou nitrogênio. Ceto-oxigênios são convertidos em grupos hidroxila, como na redução da cortisona ou

prednisona em hidrocortisona (cortisol) e prednisolona, respectivamente. Estes, inclusive, são exemplos da transformação de um fármaco na sua forma ativa (**bioativação**). No átomo de N, ocorre a redução de grupos azo ou nitro (p. ex., nitrzapem). Os grupos nitro são reduzidos a grupos amina passando pelas etapas intermediárias nitroso e hidroxilamino.

► **Hidrólise** (► Fig. 6.2C). Como exemplo da elevada velocidade de hidrólise de um éster, cita-se o transmissor endógeno acetilcolina. A acetilcolina é hidrolisada muito rapidamente pela acetilcolinesterase (p. 122) e pela colinesterase sérica inespecífica, o que impede seu uso terapêutico.

A hidrólise do éster não leva essencialmente a metabólitos inativos, como revela, por exemplo, o ácido acetilsalicílico, cujo produto da hidrólise, ácido salicílico, tem atividade farmacológica. Em certos casos, os fármacos são administrados em forma de ésteres para facilitar a absorção (enalapril → ácido enalaprilico; undecanoato de testosterona → testosterona). Nesses casos, o éster mesmo não é ativo, mas seu produto de hidrólise, sim. Ou seja, é administrado um precursor inativo (ou profármaco), a partir do qual a molécula ativa só se forma com a sua hidrólise no sangue.

As peptidases também são farmacologicamente interessantes, pois produzem, a partir de peptídeos biologicamente inativos, moléculas muito reativas (p. ex., fibrina, p. 164) ou oligopeptídeos muito ativos, como, por exemplo, angiotensina II (p. 142), bradicinina e encefalina (p. 210). As enzimas envolvidas na hidrólise de peptídeos apresentam certa especificidade de substrato e podem ser inibidas seletivamente. Isso se revela, por exemplo, na ligação do hormônio angiotensina II, cujas ações, entre outras, incluem vasoconstrição. A angiotensina II é formada da angiotensina I por clivagem dos dois aminoácidos C-terminais, leucina e histidina. A hidrólise é catalisada pela enzima conversora da angiotensina (ECA), que pode ser inibida pelos análogos de peptídeos como o captopril e o enalapril.

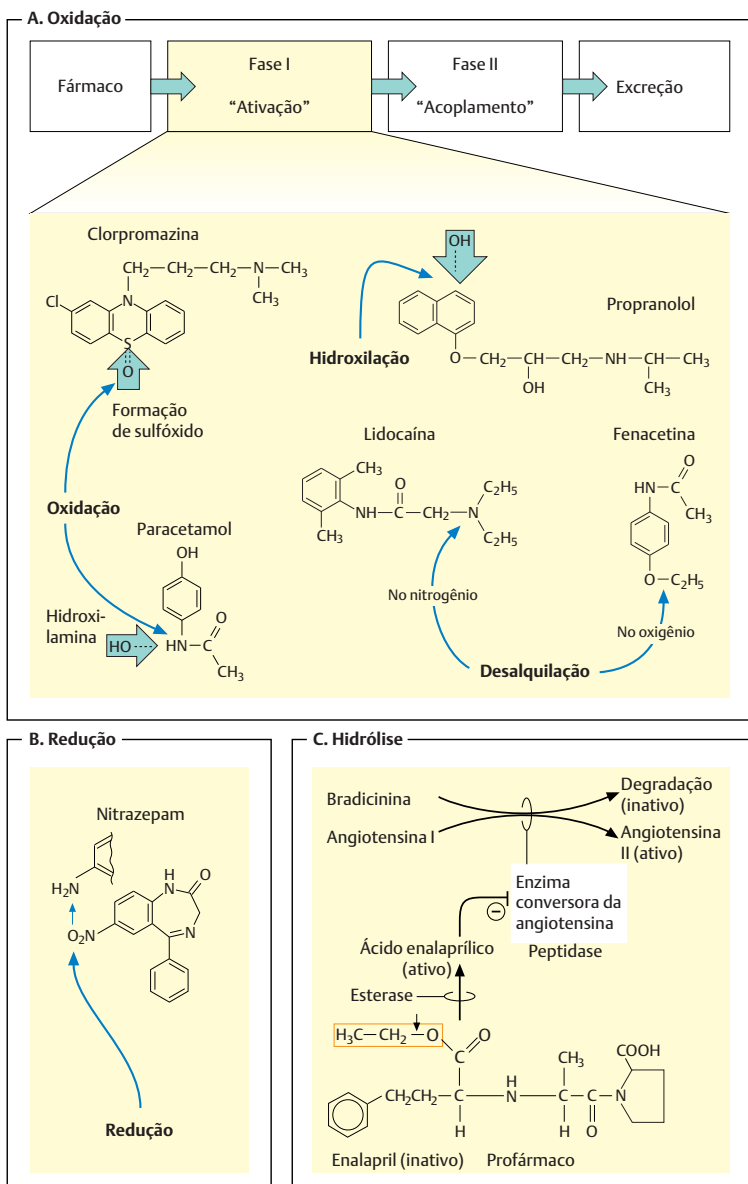


Figura 6.2

54 6.3 Biotransformação de fármacos pelas enzimas do citocromo P450

Biotransformação de fármacos pelas enzimas do citocromo P450

► **Enzimas do citocromo P450.** A biotransformação de fármacos pode ser dividida em duas fases: as reações de fase I e as de fase II (p. 52). Uma grande parcela das reações de fase I são catalisadas por hemoproteínas, as denominadas enzimas citocromo P450 (CYP) (► Fig. 6.3A). Até o presente momento, cerca de 60 genes para proteínas citocromo P450 foram identificados em humanos; entre essas, as famílias de proteínas CYP1, CYP2 e CYP3 são importantes na biotransformação de fármacos (► Fig. 6.3B). A maior parte das enzimas CYP está localizada no fígado e na parede intestinal; portanto, é nesses órgãos que acontece a maior parte da biotransformação de fármacos.

► **Substratos, inibidores e indutores.** Os citocromos são enzimas com pouca especificidade de substrato. Em consequência, fármacos de distintas estruturas químicas podem ser biotransformados por uma determinada enzima. Quando vários fármacos são biotransformados pela mesma isoenzima CYP, podem ocorrer importantes interações clínicas. **Substratos** (fármacos biotransformados pela CYP) podem ser diferenciados de **inibidores** (fármacos que se ligam à CYP, com a qual têm alta afinidade, que retardam a hidrólise dos substratos e que, eles próprios, são lentamente biotransformados) (► Fig. 6.3A). A quantidade de enzimas CYP hepáticas é o principal determinante da capacidade metabólica. O aumento na concentração de enzimas geralmente acelera a biotransformação. Inúmeras substâncias endógenas e exógenas, bem como fármacos, podem aumentar a expressão das enzimas CYP e, assim, atuar como indutores de CYP (p. 68). Muitos desses indutores ativam fatores de transcrição específicos no núcleo dos hepatócitos, os quais ativam a síntese de RNAm de isoenzimas CYP (e a subsequente produção de proteínas). Alguns indutores de CYP também aumentam a expressão dos transportadores de glicoproteínas-P; como resultado, o aumento da biotransformação pela

CYP e o aumento do transporte de membrana pela glicoproteína-P se complementam e podem atuar para inativar o fármaco.

A ► Figura 6.3B apresenta uma visão geral de diferentes isoenzimas CYP, bem como de substratos, inibidores e indutores de cada isoenzima. Particularmente em pacientes multimórbidos e expostos a regimes polifarmacêuticos, é prudente avaliar, antes de iniciar o tratamento, se existem indutores ou inibidores de CYP entre os fármacos utilizados que poderiam alterar drasticamente a farmacocinética.

► **Interações de fármacos por meio de indução ou da inibição da CYP.** Foram observadas interações que colocam a vida em risco em pacientes que recebem indutores da isoenzima CYP3A4 durante o tratamento com ciclosporina na prevenção da rejeição de transplantes de rins e fígado. O uso de rifampicina e da erva-de-são-joão (disponível sem prescrição) pode aumentar a expressão da CYP3A4 de tal forma que o nível plasmático de ciclosporina cai abaixo da faixa terapêutica (► Fig. 6.3C). Se a imunossupressão for insuficiente, o risco de rejeição do transplante aumenta. Na presença de rifampicina, outros fármacos que são substratos para a CYP3A4 também podem se tornar ineficazes. Por essa razão, a ingestão de rifampicina é contraindicada em pacientes HIV-positivos sob tratamento com inibidores de protease. Os inibidores de enzimas CYP geralmente aumentam os níveis plasmáticos de fármacos que são substrato das mesmas enzimas CYP; dessa forma, eles aumentam o risco de efeitos tóxicos. O fármaco antifúngico cetoconazol aumenta a nefrotoxicidade da ciclosporina por esse mecanismo (► Fig. 6.3C).

► **Aumento da ação de fármacos por inibição da CYP.** O cobicistate é um inibidor da enzima CYP3A (bem como de diversos transportadores de fármacos) que pode ser usado para inibir a biotransformação do inibidor de integrase do HIV elvitegravir (p. 288) e, assim, reforçar sua ação. O cobicistate atua como “reforçador farmacocinético” e não tem efeito farmacodinâmico próprio.

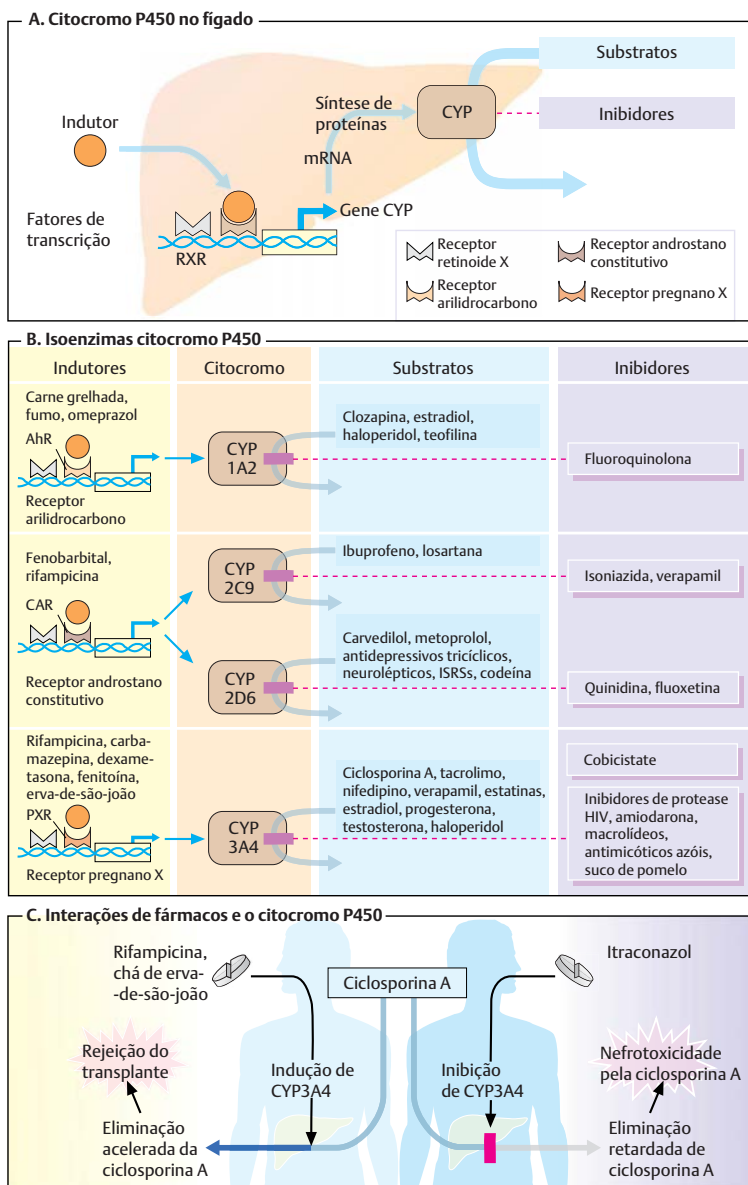


Figura 6.3

Ciclo entero-hepático

Os fármacos ingeridos por via oral (► Fig. 6.4A, 1) que são absorvidos no intestino (2) chegam ao fígado pela veia porta e ali podem ser conjugados com o ácido glicurônico (Fig. 6.4B, representado para o ácido salicílico), com o ácido sulfúrico (► Fig. 6.4B, representado pelo laxante bisacodilo em forma desacetilada) ou com outras moléculas polares (3). Os produtos conjugados são hidrofílicos e podem, com ajuda de mecanismos de transporte, passar das células hepáticas para a bile (4) e, com ela, retornar ao intestino; são, portanto, eliminados por via biliar (5). Os conjugados hidrofílicos não atravessam o epitélio intestinal; os O-glicuronídeos, contudo, podem ser hidrolisados por β -glicuronidasas bacterianas no colo (6), liberando o fármaco. Este pode ser novamente absorvido (**reabsorvido**). Isso resulta no **ciclo entero-hepático**, no qual o fármaco parece preso como em uma armadilha. Os produtos conjugados, contudo, não passam somente para a bile, mas também para o sangue (7). Glicuronídeos com massa molecular (MM) < 300 D aparecem preferencialmente no sangue, enquanto os com MM > 300 D aparecem principalmente na bile. Os glicuronídeos eliminados para o sangue são filtrados nos rins e não são reabsorvidos, mas, sim, excretados com a urina (8) devido a sua hidrofília.

Os fármacos que estão sujeitos à circulação entero-hepática são excretados lentamente – entre os quais estão a digitoxina e os anti-inflamatórios não esteroides.

Reações de conjugação

Das reações de conjugação (► Fig. 6.4B) ou de fase II, a mais importante é a conjugação do

fármaco ou de seus metabólitos com o *ácido glicurônico*. No pH dos líquidos corporais, o grupo carboxila do ácido glicurônico encontra-se ionizado, conferindo elevada polaridade para a molécula glicuronizada e, assim, escassa capacidade de permeação pela membrana.

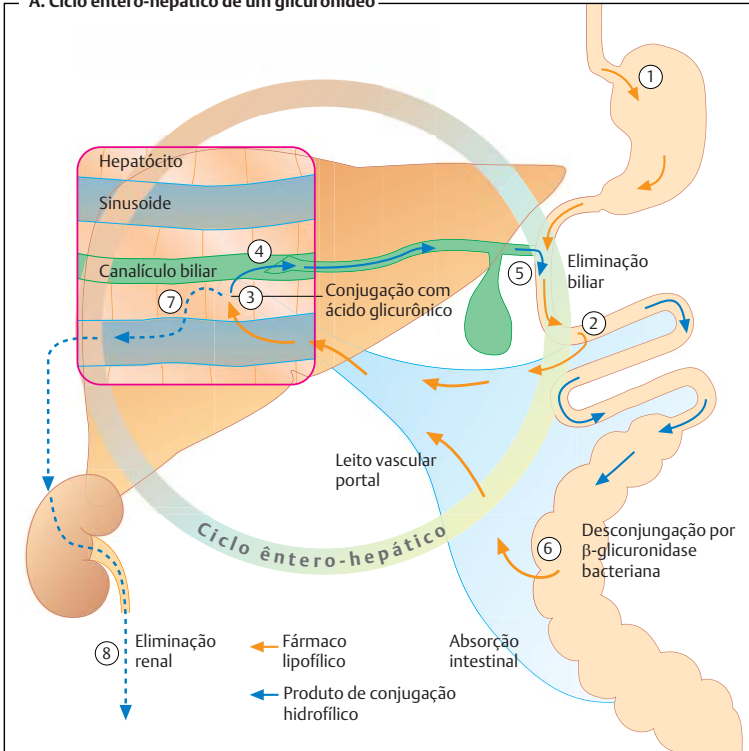
A reação de conjugação não ocorre espontaneamente, apenas quando o ácido glicurônico está ativado, ou seja, ligado ao difosfato de uridina. As glicuroniltransferases microsomais transferem o ácido glicurônico desse complexo para a molécula aceptora. Se a molécula aceptora for um fenol ou álcool, forma-se um éter-glicuronídeo; se tiver um grupo carboxila, forma-se um éster glicuronídeo. Em ambos os casos, são O-glicuronídeos. Com aminas, podem ser formados N-glicuronídeos que, diferentemente dos O-glicuronídeos, não são cindidos pelas β -glicuronidasas bacterianas.

As sulfotransferases solúveis no citoplasma transferem *ácido sulfúrico* ativado (3'-fosfato-adenina-5'-fosfossulfato) aos alcoóis e fenóis. O produto da conjugação é um ácido, como no caso dos glicuronídeos.

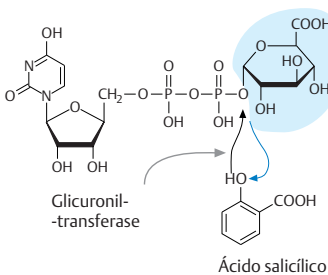
Eles diferenciam-se, portanto, de um produto de conjugação de uma aciltransferase resultante de *ácido acético* ativado (acetil-coenzima A) e um álcool ou fenol devido a esse conjugado não ter caráter ácido.

Por fim, as aciltransferases ainda estão envolvidas na transferência dos aminoácidos *glicina* ou *glutamina* para ácidos carboxílicos. Nesses casos, forma-se uma ligação amida entre o grupo carboxi da molécula aceptora e o grupo amino do aminoácido transferido. A função ácida da glicina ou da glutamina no produto conjugado fica livre.

A. Ciclo êntero-hepático de um glicuronídeo



B. Reações de acoplamento

Ácido UDP- α -glicurônico

3'-fosfoadenina-5'-fosfossulfato

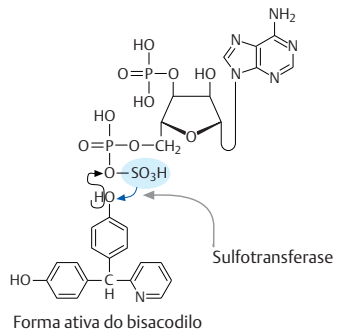


Figura 6.4

Os rins como órgãos de excreção de fármacos

A maioria dos fármacos é eliminada com a urina – ou seja, pelos rins – sem alterações químicas ou como metabólitos. Os rins permitem a eliminação devido à estrutura da parede vascular dos capilares glomerulares (► Fig. 6.5B) permitir a passagem livre dos solutos com massa molecular (MM) < 5.000 e passagem limitada dos solutos com < 50.000. Com poucas exceções, os fármacos utilizados na terapêutica e seus metabólitos têm MM pequena e, portanto, podem sofrer **filtração glomerular**, isto é, passam do sangue para a urina primária. A membrana glomerular basal tem macromoléculas ionizadas negativamente e constitui-se de uma barreira variável para as substâncias de alta MM dependendo da sua carga elétrica. Além disso, as fendas diafragmáticas situadas entre os processos podófitos são importantes para a filtração glomerular.

Além da **filtração glomerular** (► Fig. 6.5B), os fármacos presentes no sangue podem passar para a urina por **secreção ativa** (► Fig. 6.5C). Certos cátions e ânions são secretados pelo epitélio dos túbulos proximais para o líquido tubular por sistemas de transporte especiais dependentes de energia, os quais têm capacidade limitada. Quando vários substratos estão presentes simultaneamente, pode ocorrer competição pelo transportador.

Durante a passagem pelo túbulo renal, o volume de urina primária reduz para cerca de 1%; consequentemente, ocorre concentração dos fármacos filtrados ou de seus metabólitos (► Fig. 6.5A). O gradiente de concentração que se formou entre a urina e o líquido intersticial – ou melhor, o sangue – mantém-se no caso de os fármacos serem incapazes de permear o epitélio tubular. Contudo, para os fármacos lipofílicos, esse gradiente de concentração

favorece a **reabsorção** de parte das moléculas filtradas. Portanto, a reabsorção não se baseia em um processo ativo, mas resulta muito mais da difusão passiva. Para fármacos protonados, a extensão da reabsorção depende do seu grau de ionização, ou seja, do pH da urina. Para medir o grau de ionização, é possível utilizar o pK_a , que informa o valor de pH no qual metade da substância está na forma protonada e a outra metade, não protonada. Essa relação é ilustrada graficamente com o exemplo de uma amina protonável com pK_a de 7,0 (► Fig. 6.5D). Nesse caso, em pH urinário de 7,0, metade das moléculas da amina estarão presentes na forma protonada, hidrofílica, impermeável pela membrana (pontos azuis), e a outra metade, representando a amina não ionizada (pontos vermelhos), pode abandonar o lúmen tubular de acordo com o gradiente de concentração existente. Aqui se estabelece um equilíbrio de dissociação entre a base e a forma protonada. Se o pK_a da amina for maior ($pK_a = 7,5$) ou menor ($pK_a = 6,5$), uma proporção correspondentemente menor ou maior da amina estará presente na forma não ionizada, reabsorvível no pH 7,0. Relações similares podem estabelecer-se com um fármaco (p. ex., de $pK_a = 7,0$) se o valor de pH da urina alterar-se em meia unidade para mais ou para menos.

O mesmo raciocínio feito para um fármaco básico é válido para moléculas ácidas, com a importante diferença de que é a alcalinização da urina (aumento do pH) que promove a forma ionizada do grupamento $-COOH$, o que inibe a reabsorção.

Alterações direcionadas no pH da urina podem ser utilizadas na intoxicação com fármacos aceptores de prótons com o objetivo de acelerar a sua eliminação (p. ex., acidificação na intoxicação com metanfetamina e alcalinização na intoxicação com fenobarbital).

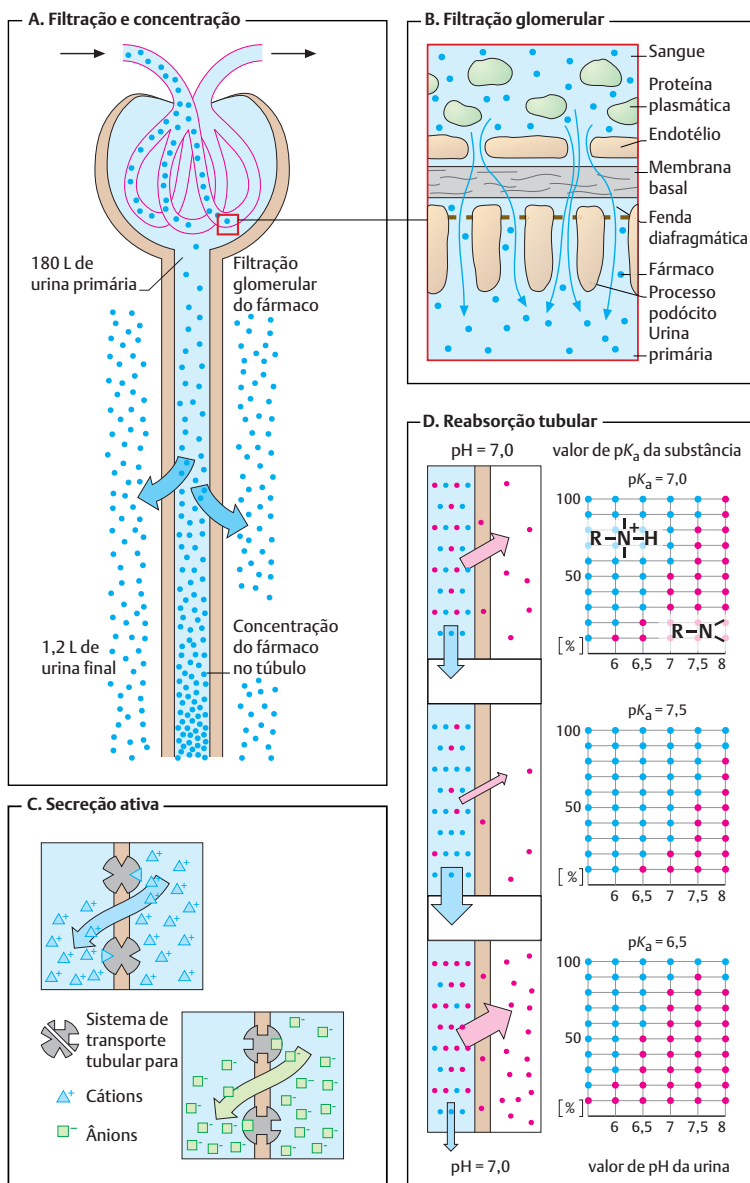


Figura 6.5

Eliminação pré-sistêmica

As barreiras morfológicas do organismo estão ilustradas nas páginas 22 a 25. Dependendo das propriedades físico-químicas dos fármacos, os alvos na superfície ou no interior das células – ou no metabolismo dos microrganismos – podem ser alcançados em vários graus ou não ser alcançados. Sempre que o fármaco não pode ser aplicado no local, mas precisa ser administrado por via sistêmica, sua **farmacocinética** é influenciada por processos adicionais. Isso se torna fácil de entender se for analisada a rota de um fármaco administrado por **via oral** até ele alcançar a circulação geral:

1. O fármaco atravessa a barreira epitelial do intestino para dentro do enterócito; contudo, uma **glicoproteína-P** o transporta-o de volta ao lúmen. Como resultado, a quantidade realmente absorvida pode diminuir consideravelmente. Esse contratransporte pode variar para um mesmo fármaco entre indivíduos e, além disso, pode ser alterado por outros fármacos.
2. O fármaco ingerido é hidrolisado por enzimas (p. ex., **citocromo-oxidases**) na passagem do lúmen intestinal até a circulação geral.
 - a) A degradação pode iniciar já na mucosa intestinal. A atividade das citocromo-oxidases intestinais pode ser estimulada ou inibida por outros fármacos. Um exemplo peculiar é o suco de pomelo, que inibe a CYP3A4-oxidase na parede intestinal, aumentando a concentração sérica de fármacos importantes a níveis tóxicos.
 - b) Quantitativamente, o papel mais importante é o da biotransformação no fígado. É durante ela que várias enzimas alteram as substâncias endógenas e exógenas para favorecer sua elimina-

ção. No capítulo sobre a biotransformação dos fármacos (p. 52), são apresentados exemplos de diversas reações de degradação. Dependendo da quantidade de fármaco captado e biotransformado pelos hepatócitos, somente uma fração da quantidade absorvida chega ao sangue na veia hepática. É importante salientar que um aumento da atividade enzimática (aumento do retículo endoplasmático liso) pode ser induzido por outros fármacos.



Os processos referidos nos itens 2a e 2b constituem a "**eliminação pré-sistêmica**".

3. Na **administração parenteral** de um fármaco, a eliminação pré-sistêmica naturalmente diminui. Após injeção intravenosa (IV), intramuscular (IM) ou subcutânea (SC), o fármaco passa pela veia cava, pelo coração direito e pelos pulmões até o ventrículo esquerdo e, então, para a circulação sistêmica e o sistema coronário. Como os pulmões são ricos em lipídeos e têm uma ampla superfície, eles podem captar uma quantidade significativa dos fármacos lipofílicos e hidrofílicos e liberá-los lentamente à medida que a concentração sanguínea cai. Os pulmões atuam como reservatórios de fármacos e protegem o coração das concentrações excessivas resultantes de injeção IV rápida.

Em certas situações terapêuticas, a eliminação pré-sistêmica rápida pode ser desejável. Um exemplo importante é o uso de glicocorticoides no **tratamento da asma**. Como uma grande quantidade do glicocorticoide inalado é deglutida, a eficiente eliminação pré-sistêmica minimiza a carga para o organismo (p. 356). Um exemplo de ativação pré-sistêmica desejada ocorre com o uso do clopidogrel como inibidor da agregação plaquetária (p. 166).

A. Eliminação pré-sistêmica

Exemplos de eliminação pré-sistêmica.
Fração da dose oral que não alcança a
circulação sistêmica:

 Fármaco
 Metabólito

Estradiol	>95%	<5%
Testosterona	>95%	<5%
Sumatriptana	~85%	~15%
Budesonida	>80%	<20%
Verapamil	~80%	~20%
Furosemda	50–70%	30–50%
Nifedipino	~50%	~50%
Atenolol	40–50%	50–60%
Diclofenaco	~40%	~60%
Propranolol	20–50%	50–80%

Disponibilidade
sistêmica

Pulmões:
Armazenamento

Fígado:
Biotransformação

Parede intestinal:

- Biotransformação
- Retrotransporte para o lúmen por bombas de efluxo

Figura 6.6

Concentração do fármaco no organismo em função do tempo: a função exponencial

Os processos de absorção e eliminação dos fármacos ocorrem segundo leis exponenciais.

Na **absorção**, isso ocorre pois a quantidade de fármaco absorvida pela unidade de tempo depende da diferença de concentração (gradiente) entre dois compartimentos corporais (lei de Fick). Na absorção a partir do trato alimentar, o lúmen intestinal e o sangue representam os compartimentos que inicialmente contêm as concentrações alta e baixa, respectivamente.

Na **eliminação renal**, a excreção, em geral, depende da filtração glomerular, isto é, da quantidade de fármaco presente na urina primária. À medida que a concentração sanguínea diminui, a quantidade de fármaco filtrada por unidade de tempo diminui. A relação exponencial resultante está ilustrada na ► Figura 7.1A. O curso temporal exponencial caracteriza-se pela constância do intervalo durante o qual a concentração diminui à metade. Esse intervalo de tempo é denominado **meia-vida** ($t_{1/2}$) e está relacionado à constante de velocidade k pela equação: $t_{1/2} = \ln 2/k$. As duas variáveis, juntamente com a concentração inicial c_0 , descrevem o processo de primeira ordem (exponencial).

A constância do processo exponencial permite o cálculo do volume plasmático que será depurado do fármaco se a quantidade de fármaco remanescente não tornar a se distribuir de forma homogênea no volume total (condição que, na realidade, nunca ocorre). O **volume de plasma formalmente depurado do fármaco por unidade de tempo** é denominado **depuração** (ou **clearance**). A concentração do fármaco no plasma pode diminuir em virtude da excreção urinária ou da biotransformação – a depuração é denominada renal ou hepática,

respectivamente. Nos casos em que parte do fármaco absorvido é excretado inalterado pelos rins e parte é eliminada após biotransformação, somam-se as depurações renal e hepática, resultando na depuração total (Cl_{tot}). O Cl_{tot} representa a soma de todos os processos que contribuem na eliminação e relaciona-se com a meia-vida ($t_{1/2}$) e o volume de distribuição aparente V_{ap} (p. 46) pela equação:

$$t_{1/2} = \ln 2 \times \frac{V_{app}}{Cl_{tot}} \quad (7.1)$$

Quanto menor for o volume de distribuição ou maior for a depuração total, mais curta será a meia-vida.

No caso dos fármacos excretados por via renal inalterados, a meia-vida de eliminação pode ser calculada da excreção cumulativa na urina; a quantidade final total eliminada corresponde à quantidade absorvida.

A **eliminação hepática** também segue, em geral, uma cinética exponencial, pois as enzimas metabolizadoras atuam em uma região quase linear das suas curvas concentração-atividade, e, portanto, a quantidade de fármaco biotransformado na unidade de tempo diminui com a redução da concentração no sangue.

A exceção mais conhecida da cinética exponencial é a **eliminação do etanol**, que obedece um curso temporal *linear* (cinética de ordem zero), pelo menos em concentrações sanguíneas > 0,02%. Isso ocorre pois a enzima limitante da velocidade, a álcool-desidrogenase, alcança a metade da saturação em concentrações muito baixas, isto é, em cerca de 80 mg/L (0,008%). Assim, a velocidade de reação alcança o platô em concentrações de etanol de cerca de 0,02%, e a quantidade de fármaco eliminada por unidade de tempo permanece constante em concentrações acima desse nível.

A. Eliminação exponencial de um fármaco

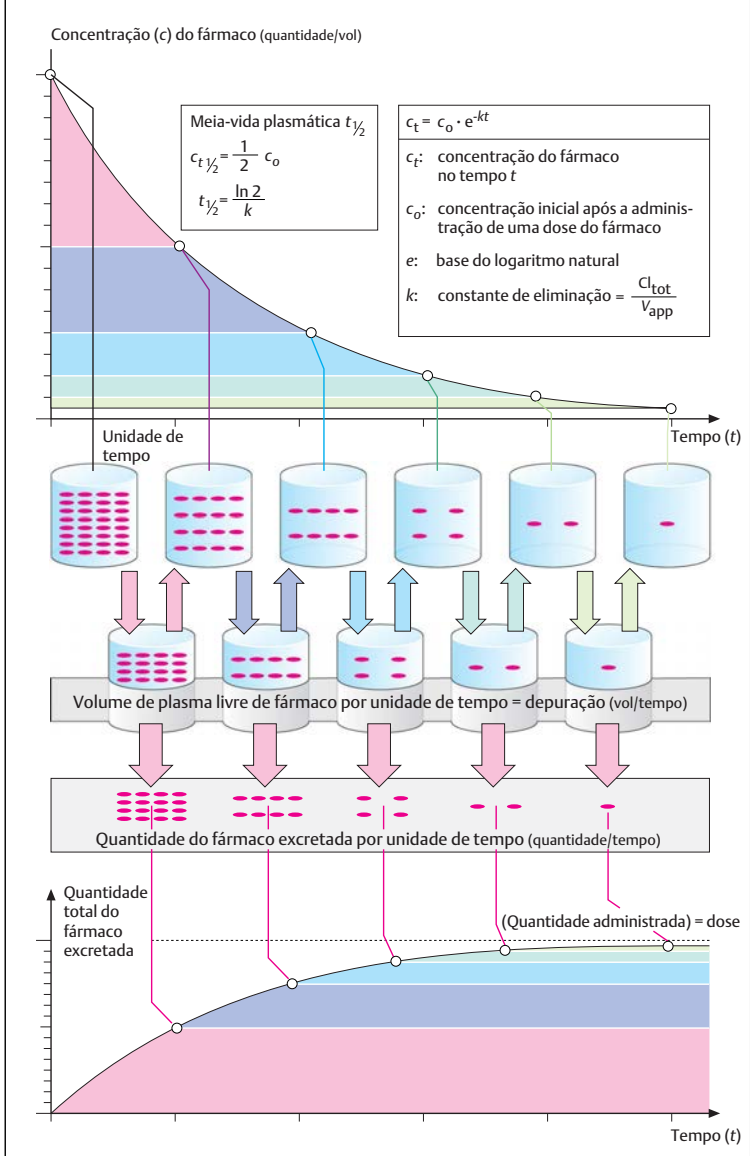


Figura 7.1

Concentração do fármaco no plasma em função do tempo

► **Concentração do fármaco em função do tempo** (► Fig. 7.2A). Os fármacos são absorvidos pelo organismo e, dele, eliminados por diversas vias. Dessa forma, o organismo é um sistema aberto no qual a concentração instantânea do fármaco resulta no equilíbrio entre a entrada (absorção) e a saída (excreção). Quando o fármaco é administrado por via oral, a absorção ocorre no estômago e no intestino. A velocidade de absorção depende de vários fatores: da velocidade de dissolução do fármaco (no caso das formas sólidas), da velocidade de deslocamento do conteúdo gástrico e intestinal, da permeabilidade do fármaco nas membranas, do gradiente de concentração entre intestino e sangue e do fluxo sanguíneo na mucosa, entre outros. A **absorção** faz a concentração do fármaco no sangue aumentar. Pelo sangue, o fármaco chega a cada órgão (**distribuição**) e, de acordo com as características destes, pode ser captado. Inicialmente, órgãos bem-perfundidos com sangue (p. ex., cérebro) recebem maior proporção do que os menos perfundidos. A captação nos tecidos causa diminuição da concentração no sangue. O afluxo no intestino diminui conforme o gradiente intestino-sangue reduz. A concentração no sangue atinge o máximo (pico) quando a quantidade de fármaco eliminada por unidade de tempo se iguala à quantidade que é absorvida. A passagem do fármaco para os tecidos renal e hepático significa sua entrada nos **órgãos de eliminação**. A curva fásica característica da concentração do fármaco no plasma resulta dos processos de **absorção, distribuição e eliminação** que se sobrepõem no tempo. Quando a absorção intestinal é mais lenta do que a distribuição, a concentração plasmática é

determinada pela absorção e pela eliminação, sendo descrita matematicamente pela **função de Bateman** (k_1 e k_2 = constantes de velocidade dos processos de absorção e de eliminação, respectivamente). Quando a distribuição ocorre significativamente mais rápida do que a eliminação (p. ex., após injeção IV rápida), há uma queda inicial rápida na concentração plasmática, seguindo, então, uma queda bem mais lenta. O componente rápido é designado **fase α** (fase de distribuição), e o componente lento, **fase β** (fase de eliminação).

► **Via de administração e concentração do fármaco em função do tempo** (► Fig. 7.2B). A velocidade de absorção depende da via de administração. Quanto mais rápida é a absorção, menor é o tempo (t_{\max}) necessário para alcançar a concentração plasmática máxima (c_{\max}), maior será a c_{\max} e mais rapidamente os níveis plasmáticos começam a diminuir.

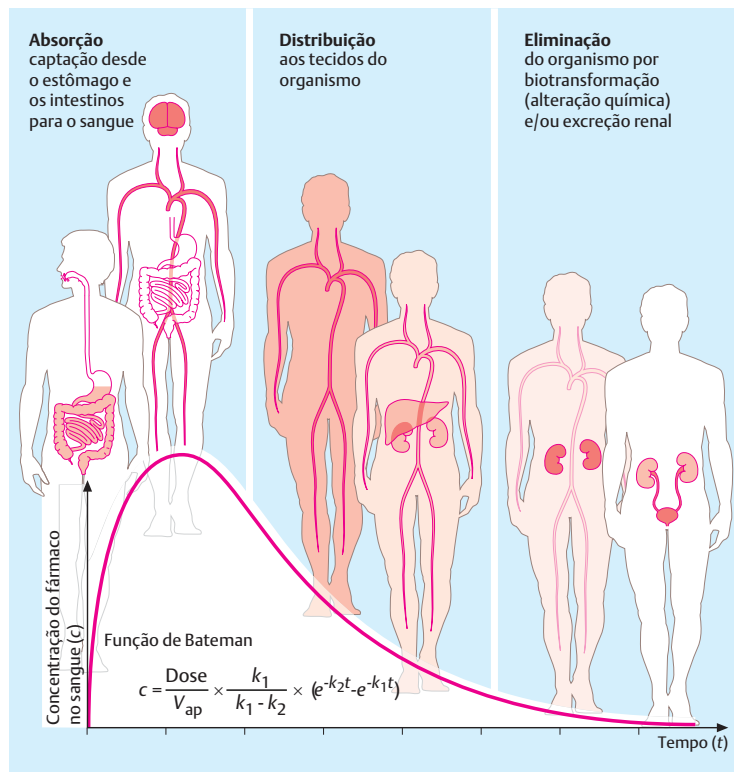
A área sob a curva (ASC) da concentração plasmática \times tempo independe da via de administração, desde que a dosagem e a biodisponibilidade sejam as mesmas: lei das áreas correspondentes. Para determinar a **biodisponibilidade** de um fármaco, utiliza-se **F**. Após a administração de uma mesma dose por via oral e IV, obtêm-se:

$$F = \frac{\text{ASC por administração via oral}}{\text{ASC por administração via IV}} \quad (7.2)$$

A biodisponibilidade corresponde à fração da quantidade de fármaco que alcança a circulação geral após a administração oral.

A determinação dos níveis plasmáticos também permite a comparação de preparações de marcas diferentes, desde que contenham o mesmo fármaco e a mesma quantidade: valores idênticos de ASC e curvas de concentração no sangue de tempo idêntico indicam **bioequivalência**.

A. Concentração do fármaco no plasma em função do tempo



B. Via de administração e evolução temporal da concentração do fármaco

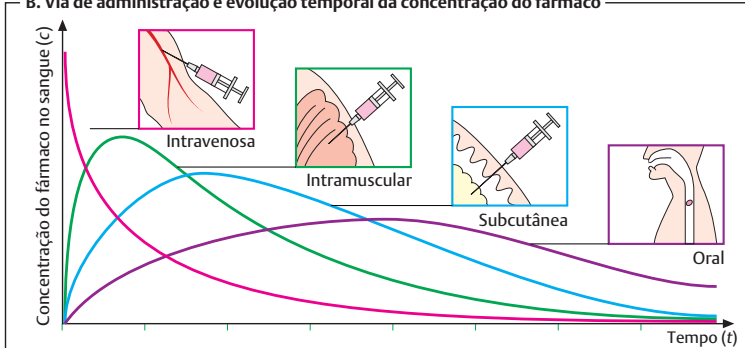


Figura 7.2

Concentração do fármaco em função do tempo e com administração regular

Quando um fármaco é administrado em intervalos regulares durante um período de tempo prolongado (► Fig. 7.3A), o curso e a altura da concentração no sangue serão determinados pela relação entre a meia-vida de eliminação e a duração do intervalo entre as administrações. Se a quantidade de fármaco administrada em cada dosificação for eliminada antes de a próxima dosificação ser aplicada, a ingestão repetida em intervalos constantes resultará sempre em curvas plasmáticas similares. Se a ingestão ocorrer antes de a dose precedente ser completamente eliminada, a dose seguinte irá se somar ao resíduo presente no organismo, isto é, o fármaco **acumula**.

Quanto mais curto for o intervalo em relação à meia-vida de eliminação, maior será o resíduo de fármaco ao qual a dose seguinte se soma, e maior será o acúmulo do fármaco no organismo. Contudo, em uma dada frequência de dosificações, o fármaco não acumula infinitamente, mas, por fim, é alcançado um equilíbrio ou **equilíbrio de acúmulo** (concentração c_{ss} , de “steady state” = estado de equilíbrio). Isso ocorre porque os processos de eliminação são concentração-dependentes.

Quanto maior é a concentração de fármaco, maior será a quantidade eliminada na unidade de tempo. Após várias dosificações, a concentração alcança um nível no qual a quantidade eliminada por unidade de tempo se torna igual à captada, isto é, alcança-se um estado de equilíbrio. Em cima dessa concentração, o nível plasmático passa a oscilar (subir e cair; picos e vales, respectivamente) conforme a dosificação continua em intervalos regulares. A altura do estado

de equilíbrio (c_{ss}) depende da quantidade (D) administrada por intervalo de dosificação (τ) e da depuração (Cl):

$$c_{ss} = \frac{D}{\tau \times Cl} \quad (7.3)$$

A velocidade com a qual o estado de equilíbrio é alcançado se correlaciona com a velocidade de eliminação do fármaco (o tempo necessário para alcançar 90% da concentração no platô é cerca de 3,3 vezes a $t_{1/2}$ de eliminação).

Concentração do fármaco em função do tempo e com dosificações irregulares

Na prática, revela-se difícil alcançar um nível plasmático que oscile uniformemente em torno da concentração eficaz desejada. Por exemplo, se são omitidas duas dosificações sucessivas (“?” na ► Fig. 7.3B), o nível plasmático cai abaixo da faixa terapêutica, e um longo período com dosificações regulares será necessário para alcançar novamente o nível plasmático desejado. A habilidade e a disposição do paciente para executar as medidas terapêuticas conforme prescritas pelo médico são denominadas *aderência do paciente ao tratamento* (em inglês, *compliance*).

A ingestão irregular também pode ocorrer quando a dose diária total é dividida em três dosificações individuais (“três vezes ao dia”): a primeira dosificação é tomada no jejum; a segunda, no almoço; e a terceira, no jantar. Nessa condição, o intervalo noturno é o dobro dos diurnos. Consequentemente, os níveis plasmáticos durante as primeiras horas da manhã podem ter caído muito aquém da concentração desejada ou, possivelmente, necessária.

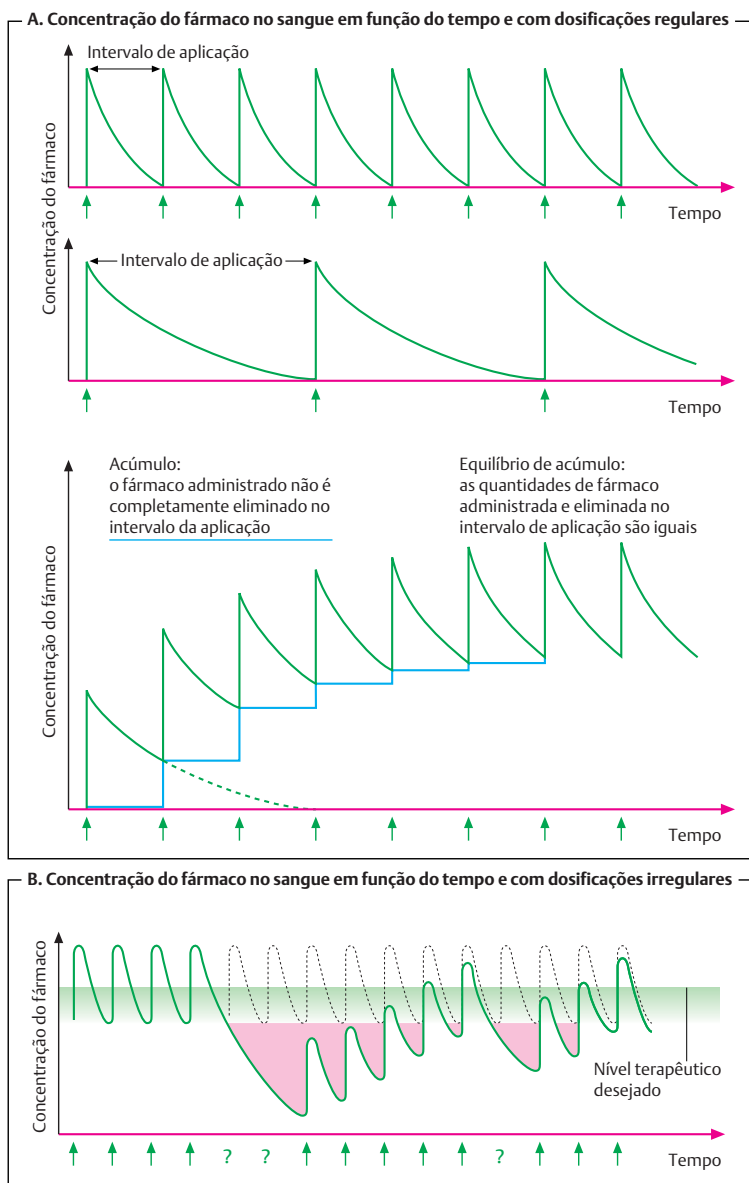


Figura 7.3

Acúmulo: dosagem, intervalo de dosificações e flutuação do nível plasmático

Em muitas doenças, o sucesso no tratamento com fármacos só é alcançado se a concentração do fármaco for mantida em nível elevado e constante (► Fig. 7.4A). Essa condição é obtida com a administração regular do fármaco, elegendo um esquema que assegure que a concentração plasmática nunca caia abaixo da faixa terapêuticamente eficaz e nem ultrapasse a concentração na qual aparecem os efeitos tóxicos. Contudo, uma concentração plasmática constante pode ser indesejada se ela provoca a perda da eficácia (desenvolvimento de tolerância) ou se a presença do fármaco só é necessária em determinados horários.

Níveis plasmáticos constantes podem ser obtidos administrando-se o fármaco por infusão IV constante, e é a velocidade de infusão que determina o nível plasmático. Esse procedimento é utilizado regularmente nos ambientes de medicina intensiva, mas, fora desses ambientes, é impraticável. Na administração oral, existe a possibilidade de dividir a dose diária em várias dosificações individuais, como, por exemplo, quatro, três ou duas. Quando a dose diária é administrada em várias dosificações, o nível plasmático médio apresenta menos flutuação.

Na prática, contudo, verifica-se que a prescrição de ingerir mais dosificações por dia é menos obedecida pelo paciente (falta de aderência ao tratamento). O grau de oscilação na concentração plasmática durante um dado intervalo entre dosificações pode ser reduzido também pelo uso de uma forma farmacêutica (p. 28) de liberação lenta (sustentada) do fármaco.

O tempo necessário para alcançar o equilíbrio de acúmulo por meio de dosificações

regulares se correlaciona com a velocidade de eliminação. Como regra geral, o equilíbrio é alcançado depois de aproximadamente três meias-vidas de eliminação ($t_{1/2}$).

No caso de fármacos eliminados lentamente, que consequentemente tendem a se acumular extensamente (femprocumona, digitoxina e metadona), o nível plasmático ideal só é alcançado após um longo período. Nesse caso, é possível obter o equilíbrio mais rapidamente aumentando a dosagem inicial (dosagem de carga ou de ataque), e o equilíbrio será mantido subsequentemente com uma dosagem menor (dosagem de manutenção). Para fármacos eliminados lentamente, uma dosagem única por dia é suficiente para alcançar a concentração de equilíbrio.

Alteração das características de eliminação durante o tratamento farmacológico

Para qualquer fármaco que é tomado regularmente e que se acumula, é importante considerar, para que se obtenha o nível plasmático desejado, que as condições de biotransformação e excreção não necessariamente permanecem constantes ao longo do tempo (► Fig. 7.4B). A eliminação pode ser acelerada por indução enzimática (p. 50), como, por exemplo, indução CYP (p. 54), ou por alteração no pH urinário (p. 58). Como consequência, o nível plasmático no equilíbrio diminui para um novo valor correspondente à nova velocidade de eliminação. O efeito que o fármaco apresentava pode diminuir ou desaparecer. Inversamente, quando a eliminação diminui (p. ex., na insuficiência renal progressiva, para fármacos excretados via renal), o nível plasmático médio pode aumentar e alcançar concentrações tóxicas.

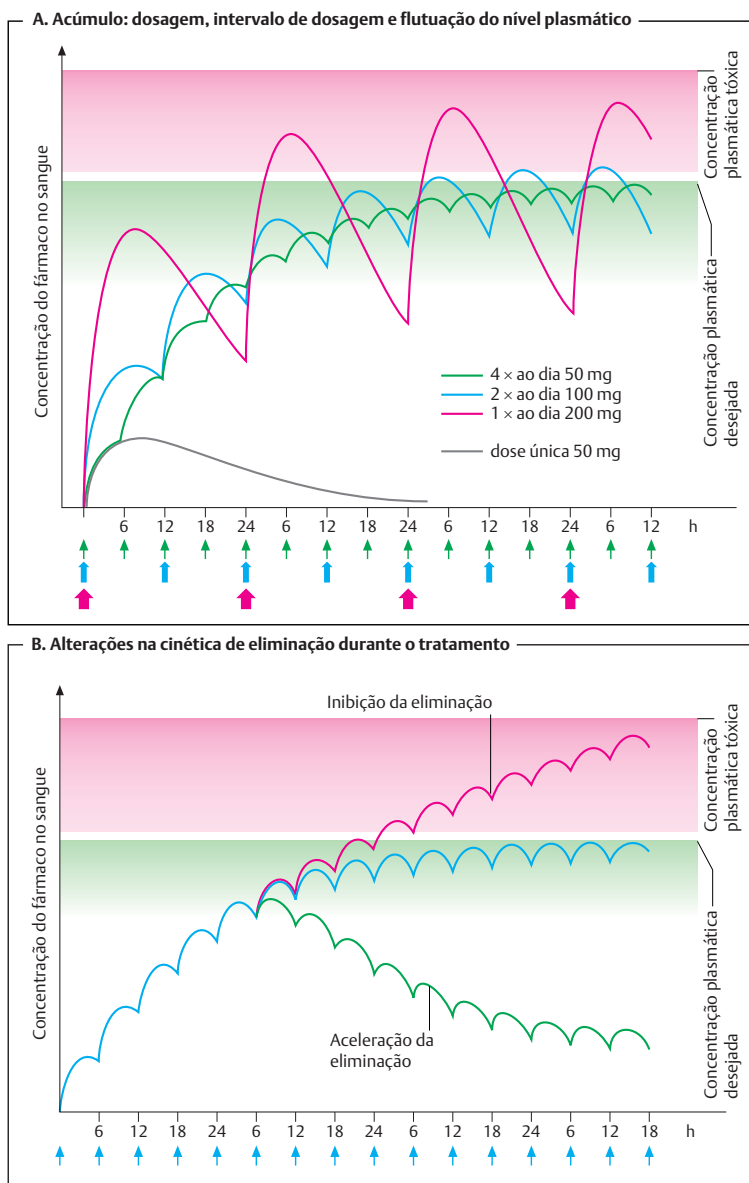


Figura 7.4

Relação dose-efeito

O efeito de um fármaco depende da quantidade administrada, isto é, da dose. Se a dose estiver abaixo de um limiar crítico (dose sublimiar), não há efeito. Dependendo da natureza do efeito, o aumento da dose pode causar um aumento da intensidade do efeito, obtendo-se, então, uma *relação dose-efeito*. Assim, o efeito de um anti-pirético ou hipotensor pode ser quantificado de forma gradual, mensurando-se a diminuição da temperatura corporal ou da pressão arterial.

A relação dose-efeito pode variar entre indivíduos – isto é, para obter o mesmo efeito, podem ser necessárias doses distintas em diferentes indivíduos. Isso fica especialmente evidente com efeitos do tipo “tudo ou nada”.

O fenômeno de Straub (► Fig. 8.1A) serve como exemplo. Os camundongos albinos reagem à morfina com uma excitação evidenciada na forma de uma postura anormal da cauda e dos membros. A dose-dependência desse fenômeno é observada em grupos de animais (p. ex., 10 camundongos por grupo) injetados com dosagens crescentes de morfina. Na dosagem mais baixa, só reagem os animais mais sensíveis; com dosagens crescentes, um número cada vez maior de camundongos apresenta o fenômeno de Straub; e, em dosagens elevadas, todos os 10 animais são atingidos (► Fig. 8.1B). Existe uma relação entre o número de animais que respondem e a dosagem administrada. Com 2 mg/kg, reage 1 entre 10 animais; com 10 mg/kg, já são 5 entre 10.

A *relação dosagem-frequência* decorre da distinta sensibilidade dos indivíduos, que, em geral, exibem uma distribuição log-normal

(► Fig. 8.1C). Se a frequência cumulativa (número total de animais que respondem a uma dosagem) for lançada contra a dosagem lançada em uma abscissa dividida de forma logarítmica, o resultado será uma curva sigmoide (► Fig. 8.1C, gráfico à esquerda). O ponto de inflexão da curva situa-se em uma dosagem à qual metade de um grupo responde. A faixa de dosagens na qual a relação dosagem-frequência ocorre é determinada pela variação na sensibilidade individual.

A avaliação da relação dose-efeito graduada (tudo ou nada) em um grupo de humanos é dificultada devido às diferenças interindividuais de sensibilidade. As medidas devem ser realizadas em uma amostra representativa e “a média” dos resultados deve ser feita. Por isso, as dosagens terapêuticas recomendadas serão adequadas para a maioria dos pacientes, ainda que haja exceções.

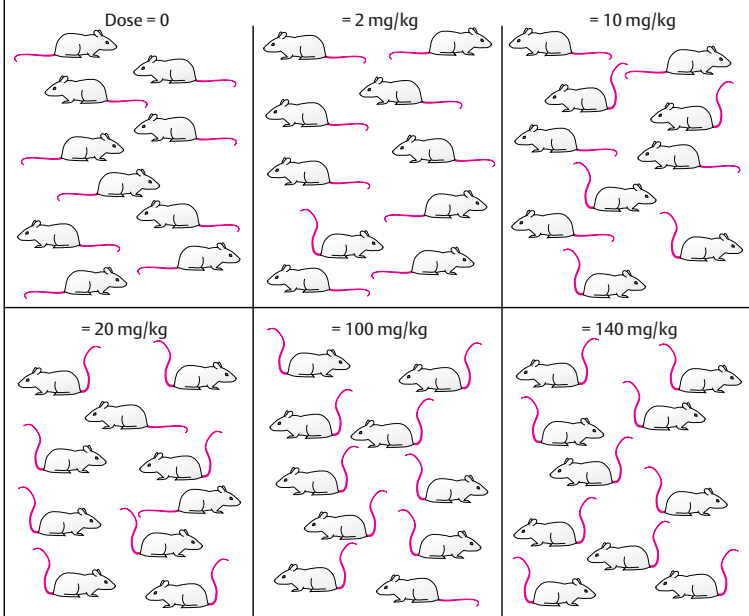
As diferenças na sensibilidade podem ser decorrentes de diferenças farmacocinéticas (mesma dosagem → diferentes níveis plasmáticos) ou de diferenças farmacodinâmicas (mesmo nível plasmático → diferentes efeitos).

O aumento da segurança terapêutica é o objetivo principal da farmacologia clínica, que se esforça para descobrir as causas responsáveis pelas diferenças interindividuais nas respostas dos pacientes a alguns fármacos. Esse ramo da farmacologia é denominado *farmacogenética*. Frequentemente, a causa é uma diferença na composição enzimática ou na sua atividade. Além disso, também são observadas variações étnicas. Clínicos zelosos procuram determinar o estado metabólico do paciente antes de utilizar certos fármacos.

A. Postura anormal em camundongo tratado com morfina



B. Frequência do efeito em função da dosagem



C. Relação dosagem-frequência

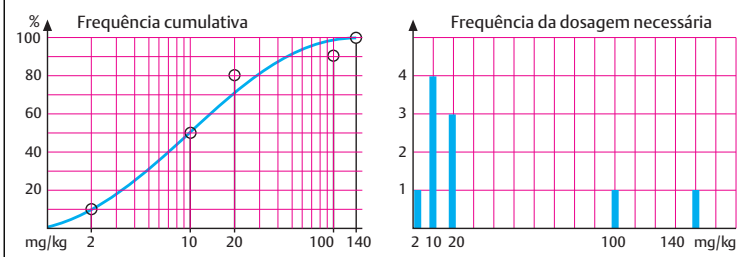


Figura 8.1

72 8.2 Relação concentração-efeito

Relação concentração-efeito

Em geral, a ação em um órgão único ou um número limitado de órgãos é decisiva para o efeito terapêutico e o efeito tóxico de um fármaco (portanto, para a farmacodinâmica); por exemplo, para o fluxo de sangue, é importante o calibre vascular (► Fig. 8.2A). É necessário testar experimentalmente a ação em um dos possíveis órgãos isoláveis disponíveis para avaliar com maior precisão a ação do fármaco – fármacos vasoconstritores são avaliados em vasos isolados de diferentes regiões da árvore vascular, como, por exemplo, as veias porta ou safena ou as artérias mesentérica, coronária ou basilar.

Em vários casos, órgãos isolados ou partes de órgãos podem ser mantidos viáveis por horas em um meio nutriente adequado, suprido com oxigênio e mantido em temperatura adequada. As respostas da preparação a estímulos fisiológicos ou farmacológicos podem ser mensuradas por uma das **funções do órgão isolado** por meio de aparelhos apropriados. Assim, o estreitamento de um vaso sanguíneo é registrado com a ajuda de duas alças metálicas pelas quais o vaso é suspenso sob tensão.

A experimentação em órgãos isolados oferece diversas **vantagens**:

1. Conhecer a concentração do fármaco presente no tecido.
2. Ter menor complexidade e maior facilidade de relacionar estímulo com efeito.
3. Evitar as respostas compensatórias que poderiam compensar parcialmente o efeito primário no organismo intacto; por exemplo, a ação cronotrópica da norepinefrina não pode ser demonstrada no organismo intacto, pois o aumento da pressão arterial que ocorre simultaneamente causa reflexos contrarreguladores que diminuem a frequência cardíaca.
4. Ter a possibilidade de verificar a ação do fármaco até a obtenção do efeito máximo; por

exemplo, no organismo intacto seria impossível acompanhar o efeito cronotrópico negativo até o ponto de parada cardíaca.

As **desvantagens** são:

1. As inevitáveis lesões aos tecidos durante a preparação.
2. A perda da regulação fisiológica da função no órgão isolado.
3. A condição não fisiológica imposta ao tecido isolado.

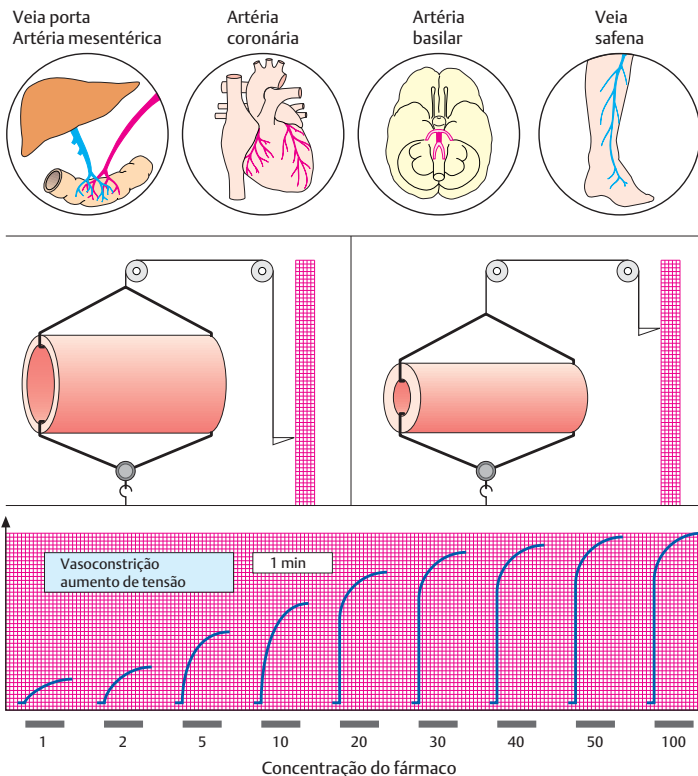
Essas desvantagens são menos importantes se o órgão isolado é utilizado meramente para comparar a potência de diferentes fármacos.

Em comparação a "órgãos isolados", o uso de células isoladas oferece uma simplificação adicional. Dessa forma, a quantificação de certos efeitos de fármacos pode ser obtida com certa facilidade em cultura de células. Uma "redução" ainda mais acentuada consiste no uso de estruturas subcelulares, como membranas plasmáticas, retículo endoplasmático ou lisossomos. À medida que se incrementa a redução, a extrapolação para o organismo intacto se torna cada vez mais difícil e incerta.

Curvas concentração-efeito

À medida que a concentração aumenta em um fator constante, o **aumento do efeito** diminui gradualmente e assintoticamente tende a zero, conforme a concentração se aproxima da dose que provoca o efeito máximo (► Fig. 8.2B). A concentração que provoca o efeito máximo não pode ser mensurada com precisão; contudo, a que provoca a metade do efeito máximo (CE_{50} , CE = concentração eficaz) é facilmente determinada. Em geral, a CE_{50} corresponde ao ponto de inflexão da curva concentração-resposta em um gráfico semilogarítmico (log da concentração na abscissa). A caracterização completa da relação concentração-efeito requer a determinação da CE_{50} , do efeito máximo possível ($E_{\text{máx}}$) e da inclinação da curva (na faixa de concentrações em que ocorre o efeito).

A. Mensuração do efeito em função da concentração



B. Curvas concentração-efeito

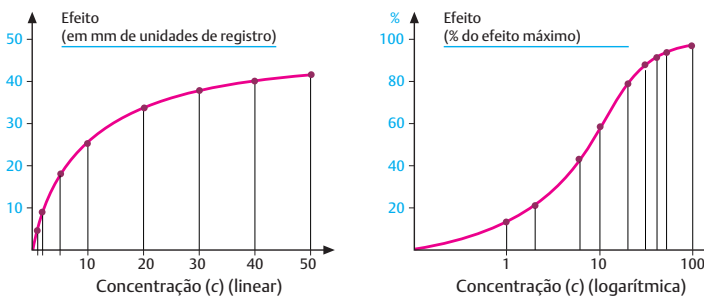


Figura 8.2

74 8.3 Curvas concentração-ligação

Curvas concentração-ligação

Para desencadear seu efeito, as moléculas do fármaco precisam se ligar às células do órgão efector. A ligação nas células ocorre, em geral, em estruturas especializadas, os receptores. Os estudos da ligação dos fármacos aos receptores visam determinar sua afinidade pelo receptor, analisar a cinética da interação e caracterizar o próprio local de ligação.

Os estudos da afinidade e do número de locais de ligação são feitos em suspensões de membranas de diversos tecidos. Esse enfoque baseia-se na expectativa de que o local de ligação retém suas propriedades características durante a homogeneização.

Admitindo-se que os locais de ligação estejam livremente acessíveis no meio em que os fragmentos de membranas estão suspensos, a concentração do fármaco no “local de ação” será igual à do meio. O fármaco em estudo é radiomarcado (permitindo mensurar baixas concentrações) e acrescentado à suspensão de membranas. Após a ligação bem-sucedida aos receptores, os fragmentos de membrana são separados do meio, por exemplo, por filtração, e a quantidade de fármaco ligado é mensurada. A ligação é proporcional à concentração enquanto a redução no número de locais de ligação livres for negligenciável ($c = 1$ e $B = 10\%$ da ligação máxima possível; $c = 2$ e $B = 20\%$). À medida que os locais de ligação se aproximam da saturação, o número de locais livres disponíveis para reação diminui, e o incremento na ligação perde a proporcionalidade com o aumento da concentração (no exemplo, para incrementar a ligação de 10 para 20%, é necessário um aumento de 1; contudo, para elevá-la de 70 para 80%, é necessário um aumento de 20).

A **lei de ação das massas** descreve a relação hiperbólica entre a ligação (B) e a concentra-

ção de ligante (c). Essa relação é caracterizada pela afinidade do fármaco ligante ($1/K_D$) e pela ligação máxima ($B_{\text{máx}}$), isto é, o número total de sítios de ligação por unidade de massa do homogenato de membrana.

$$B = B_{\text{máx}} \times \frac{c}{c + K_D} \quad (8.1)$$

K_D é a constante de dissociação no equilíbrio e corresponde à concentração (c) de ligante na qual 50% dos locais de ligação estão ocupados.

Os valores utilizados para lançar o gráfico ligação-concentração na ► Figura 8.3A e na ► Figura 8.3B ocorrem quando $K_D = 10$.

Os ensaios de ligação permitem demonstrar com elegância as diferentes afinidades de diversos ligantes por um local de ligação.

Embora simples de realizar experimentalmente, a dificuldade dos ensaios de ligação resulta de correlacionar inequivocadamente os locais de ligação com o efeito farmacológico e de identificar o local de ligação importante para o efeito farmacológico quando existe mais de uma população de locais de ligação. Por isso, a ligação a receptores só deve ser admitida se for demonstrado que:

1. A ligação é saturável.
2. Fármacos de outros grupos farmacológicos não se ligam (*especificidade*).
3. A *afinidade de ligação das diferentes substâncias se correlaciona com sua potência farmacológica*.

Os ensaios de ligação informam sobre a afinidade dos fármacos, mas não informam se ele é agonista ou antagonista (p. 78).

Por meio de fármacos radiomarcados, pode-se marcar os locais de ligação – isto é, os receptores – e, então, avançar na análise bioquímica adicional.

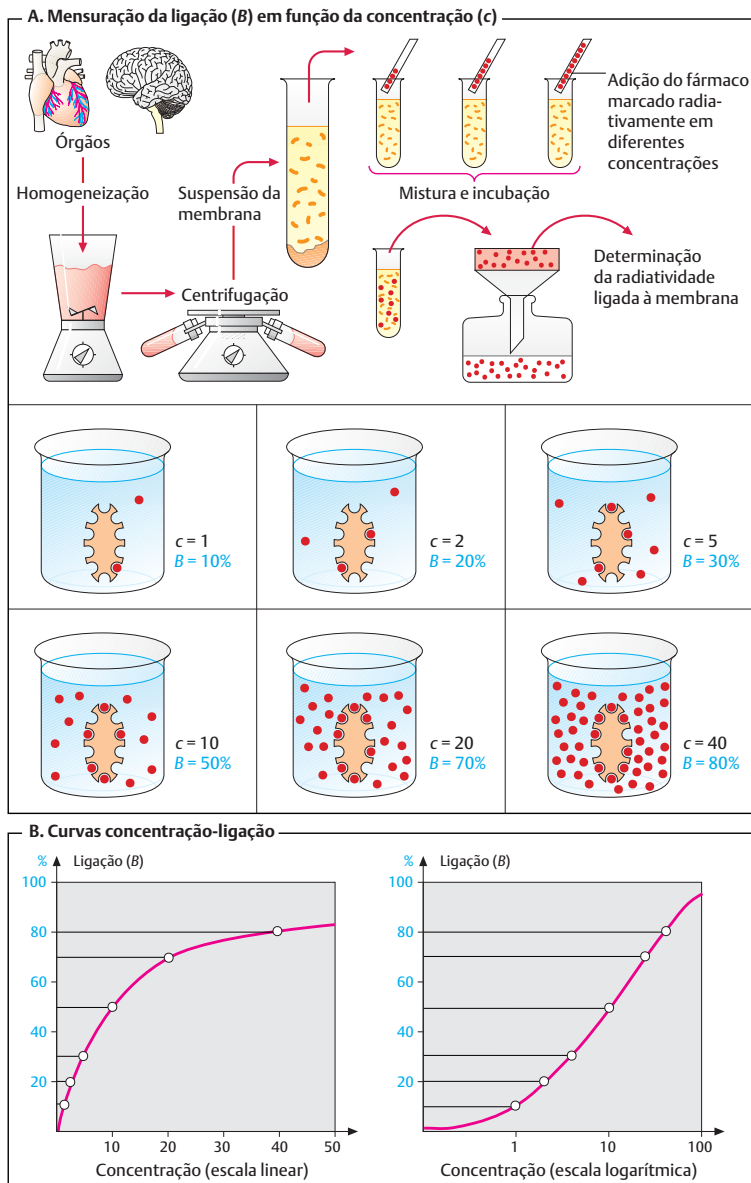


Figura 8.3

76 9.1 Tipos de ligações

Tipos de ligações

A condição para um fármaco afetar uma função do organismo é que ele estabeleça contato com uma estrutura própria deste.

Ligações covalentes

Dois átomos estabelecem ligação covalente se cada um compartilha pelo menos um elétron na nuvem eletrônica. Essa condição é representada por um traço nas fórmulas estruturais. A ligação covalente é “firme”, isto é, irreversível ou “pouco reversível”. Poucos fármacos ligam-se covalentemente às estruturas biológicas. A ligação e, eventualmente, o efeito permanecem por um longo tempo – mesmo depois de o fármaco parar de ser administrado, o que torna difícil controlar o tratamento. Constituem exemplos os citostáticos alquilantes (p. 298) e os organofosforados (p. 310). As reações de conjugação (p. 56), que ocorrem na biotransformação, também fazem ligações covalentes (p. ex., um ácido glicurônico).

Ligações não covalentes

Nas ligações não covalentes, não há compartilhamento de par de elétrons. A ligação é reversível e é típica da maioria das interações fármaco-receptor. Como o fármaco se liga, em geral, ao seu local receptor em contatos múltiplos, vários dos tipos de ligação descritos a seguir podem participar.

► **Atração eletrostática** (► Fig. 9.1A). Uma carga positiva e uma negativa atraem-se reciprocamente.

Interações iônicas: o íon é uma partícula com carga positiva (cátion) ou negativa (ânion), isto é, o átomo tem falta ou excesso de um elétron na sua nuvem eletrônica, respectivamente. A atração entre íons de carga opostas tem

um grande alcance, e é a força inicial que atrai o fármaco ionizado ao seu local de ligação. As ligações iônicas têm uma estabilidade relativamente alta.

Interações dipolo-íon: quando os elétrons de ligação se distribuem de forma assimétrica em torno do núcleo atômico envolvido, o átomo ostenta uma carga parcial negativa (δ^-), e seu parceiro, uma carga parcial positiva (δ^+). Assim, a molécula apresenta um polo positivo e um negativo, isto é, ela tem *polaridade* ou é um *dipolo*. A carga parcial pode interagir eletrostaticamente com um íon de carga oposta.

Interações dipolo-dipolo: é a atração eletrostática entre cargas parciais opostas. Quando um átomo de hidrogênio que apresenta uma carga parcial positiva estabelece ponte com dois átomos que apresentam cargas parciais negativas, cria-se uma ponte de hidrogênio.

As **ligações de van der Waals** (► Fig. 9.1B) formam-se entre grupos moleculares apolares que se aproximam intimamente. Distorções espontâneas e temporárias nas nuvens de elétrons (dipolos tênues momentâneos, $\delta\delta$) podem induzir um dipolo oposto na molécula vizinha. A ligação de van der Waals, por isso, também é uma atração eletrostática, mas de intensidade muito baixa.

► **Interações hidrofóbicas** (► Fig. 9.1C). A atração entre dipolos de água é forte o suficiente para impedir a intercalação de qualquer molécula apolar (não carregada). Pela atração entre si, as moléculas de água “espremem” as partículas apolares do seu interior. No organismo, as partículas apolares têm maior probabilidade de permanecer em meio apolar, não aquoso, como, por exemplo, ocorre com as cadeias de ácidos graxos nas membranas celulares ou as regiões apolares dos receptores.

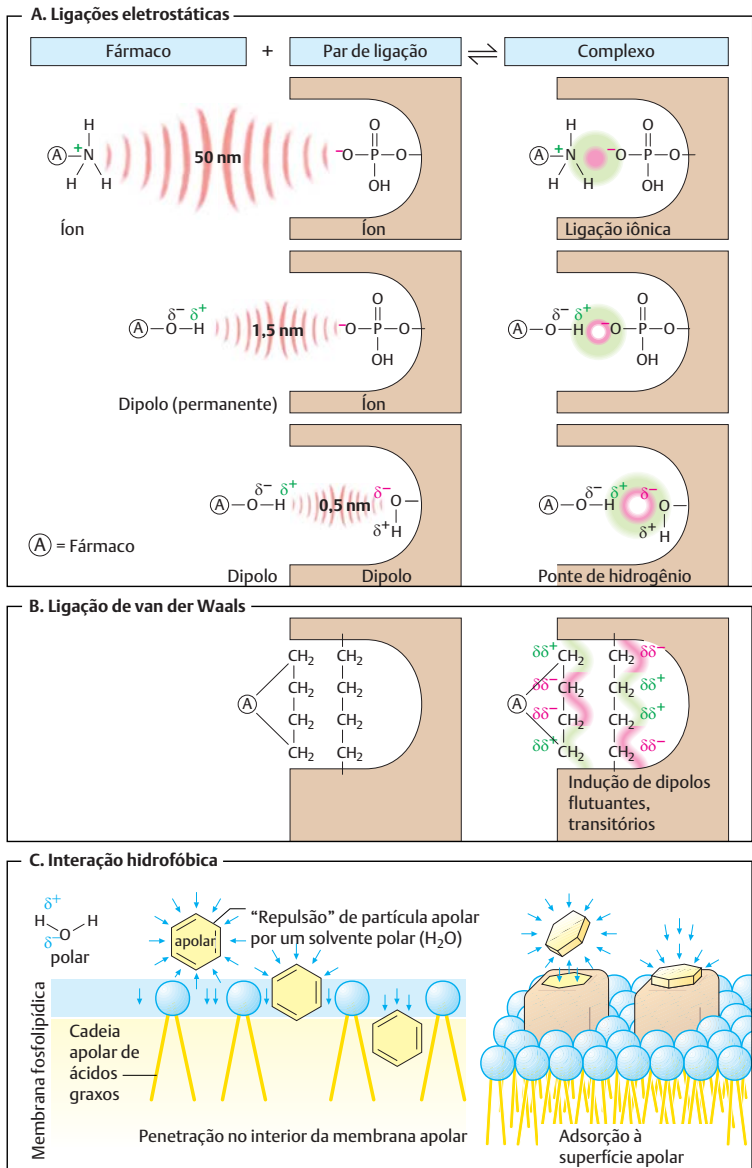


Figura 9.1

Agonistas e antagonistas

Um **agonista** (► Fig. 9.2A) tem **afinidade** (tendência a aderir) pelo receptor e afeta a proteína receptora de tal forma que causa uma alteração na função celular – “**atividade intrínseca**”. O efeito biológico do agonista (i.e., a alteração na função celular) depende da eficácia com que ocorrem as etapas da transdução do sinal (p. 84) após a ativação do receptor. O efeito máximo de um agonista pode ser alcançado com a ocupação de parte dos receptores disponíveis (► Fig. 9.2B, agonista A); fala-se, então, de **receptores de reserva**. Outro agonista (agonista B), com a mesma afinidade, mas menor capacidade de ativar o receptor e de transduzir o sinal (i.e., que tem menor atividade intrínseca, menor eficiência de transdução), produz um efeito máximo menor, mesmo com a ocupação de todos os receptores; é um **agonista parcial**. A **potência** de um agonista é caracterizada pela concentração na qual é obtida metade do efeito máximo (CE_{50}).

Os **antagonistas** (► Fig. 9.2B) reduzem o efeito dos agonistas; eles atuam como “antagonistas”. Os **antagonistas competitivos** possuem afinidade pelo receptor, mas sua ligação não produz alteração da função celular (*não tem atividade intrínseca*). Quando presentes simultaneamente, a afinidade e a concentração dos dois concorrentes determinam qual ligação irá predominar. Assim, aumentando a concentração do agonista, apesar da presença do antagonista, pode ser alcançado o efeito máximo (► Fig. 9.2C): a curva concentração-efeito do agonista na presença do antagonista se desloca para concentrações maiores (i.e., para a direita).

Modelos para o mecanismo molecular da ação agonista-antagonista

► **Os agonistas induzem a conformação ativa.** O *agonista*, ao ligar-se no receptor inativo, causa alteração da conformação de repouso para o

estado ativo. O *antagonista* liga-se ao receptor inativo sem alterar sua conformação.

► **Os agonistas estabilizam conformações ativas que ocorrem espontaneamente.** O receptor pode alterar-se para a conformação ativa de modo espontâneo. Geralmente, contudo, a probabilidade estatística de ocorrer esse evento é tão baixa que a excitação espontânea das células não é detectável. O *agonista* só se liga seletivamente na conformação ativa e, assim, favorece a existência desse estado. O *antagonista* só apresenta afinidade pela conformação inativa, promovendo a sua existência. Se o sistema tiver baixa atividade espontânea, acrescentar o antagonista não provocará nenhum efeito mensurável. Contudo, se o sistema apresentar elevada atividade espontânea, o antagonista será capaz de produzir um efeito oposto ao do agonista: o **agonista inverso**. Um antagonista verdadeiro, sem atividade intrínseca (“antagonista neutro”), apresenta mesma afinidade pela conformação ativa e inativa do receptor e não interfere na atividade basal normal da célula.

O **agonista parcial** provoca uma conformação do receptor intermediária entre a situação “ativa” e a situação “inativa”. Ou ele pode, com determinada probabilidade estatística, ocupar o receptor em duas posições: uma de ativação e outra de não ativação.

Outras formas de antagonismos

► **Antagonismo alostérico.** O antagonista liga-se ao receptor fora do local de ligação do agonista e induz a *diminuição* da afinidade do agonista. No **sinergismo alostérico**, há aumento da afinidade do agonista.

► **Antagonismo funcional.** Dois agonistas que atuam por meio de receptores diferentes afetam a mesma variável (p. ex., diâmetro dos brônquios) em direções opostas (epinefrina – dilatação; histamina – constrição).

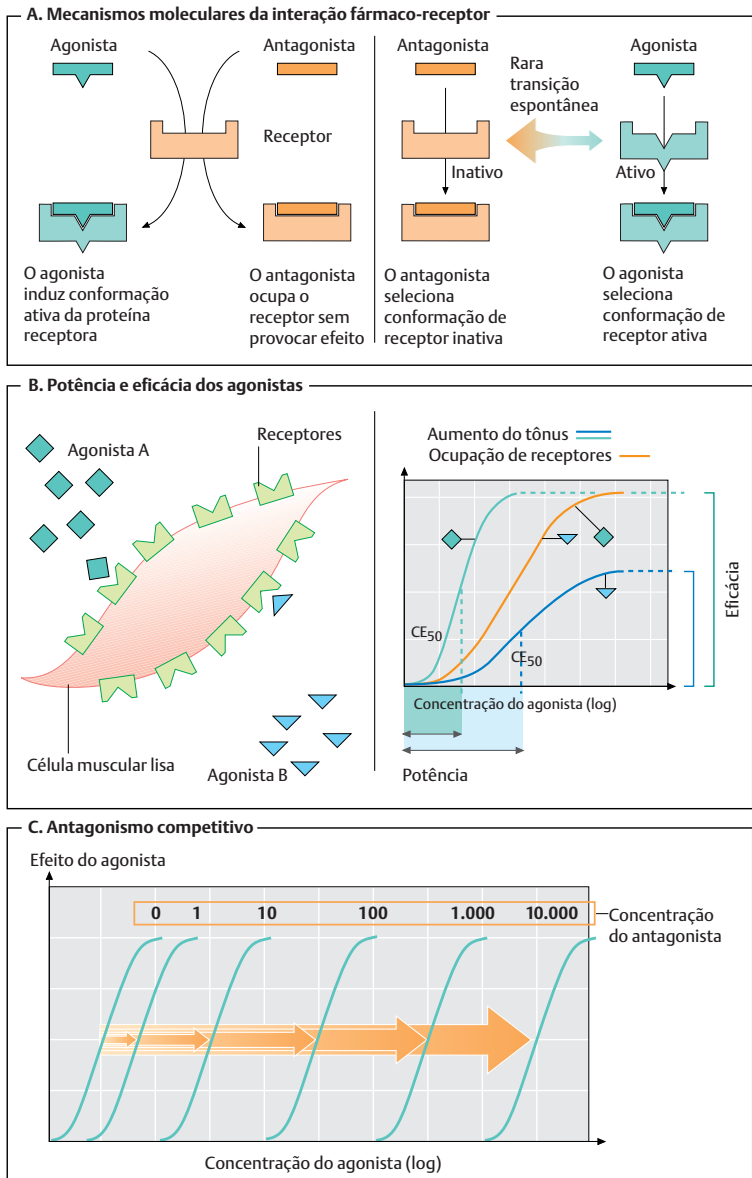


Figura 9.2

Enantiosseletividade da ação dos fármacos

Diversos fármacos são racematos (p. ex., β -bloqueadores, os anti-inflamatórios não esteroides), entre eles, o agonista α_2 -adrenérgico *medetomidina* (► Fig. 9.3A). Um **racemato** contém duas moléculas cujas estruturas são imagens especulares como refletidas em espelho e que, como as mãos direita e esquerda, não podem ser sobrepostas. São **ligações quirais** – ou **enantiômeros**. Geralmente, a quiralidade decorre de um átomo de carbono (C) ligado a quatro substituintes diferentes (*carbono assimétrico*). O enantiomerismo é um caso especial de estereoisomeria. Estereoisômeros não quirais (i.e., cujas imagens não são especulares) são denominados **diastereoisômeros** (p. ex., quinidina/quinina).

As distâncias atômicas nos enantiômeros (não nos diastereoisômeros, porém) são iguais. Portanto, os enantiômeros possuem **propriedades físico-químicas similares** (p. ex., solubilidade e ponto de fusão), e ambas as formas são obtidas na síntese química, geralmente em quantidades iguais. Na natureza, contudo, sob a ação de enzimas, em geral apenas um dos enantiômeros é encontrado.

Em solução, os enantiômeros **desviam o plano de oscilação da luz polarizada em direções opostas**: “forma dextrorrotatória” e “levorrotatória” (prefixos *d*- ou *[+]*- e *l*- ou *[-]*-, respectivamente). A direção do desvio não oferece pistas em relação à estrutura espacial dos enantiômeros. A configuração absoluta, determinada por certas regras, é descrita pelos prefixos (*S*)- e (*R*)-. Em alguns compostos, é possível a designação como formas *D*- e *L*- por referência à estrutura do *D*- e *L*-gliceraldeído.

Para os fármacos exercerem os efeitos biológicos no organismo, é necessário o contato com o “parceiro de reação”. Quando é um dos enantiômeros que provoca o efeito, diz-se que há enantiosseletividade.

► **Enantiosseletividade da afinidade.** Se um receptor tem locais de ligação para três dos

substituintes do carbono assimétrico (simbolizados na ► Fig. 9.3B por cone, esfera, triângulo e cubo), somente um dos enantiômeros terá o ajuste ideal. Sua afinidade será a maior. Assim, a *dexmedetomidina* apresenta uma afinidade nos receptores α_2 -adrenérgicos cerca de 40 vezes maior (p. 114) do que a *levomedetomidina*. Em humanos é empregado o enantiômero *dexmedetomidina* como hipnótico (p. 344), enquanto em medicina veterinária é utilizado o racemato *medetomidina*. Outro exemplo de diferença na afinidade de enantiômero pelo receptor é o propranolol: (*-*), *S*-propranolol tem afinidade pelos β -adrenoceptores 100 vezes maior do que a forma (*+*).

► **Enantiosseletividade da atividade intrínseca.** O modo de ligação no receptor também determina se é evocado um efeito, isto é, se a substância tem ou não atividade intrínseca; portanto, se ela atua como um agonista ou antagonista. Por exemplo, a (*-*)-*dobutamina* é agonista nos α -adrenoceptores, enquanto o (*+*)-enantiômero atua como antagonista.

► **Enantiosseletividade inversa em outro receptor.** O enantiômero que possui uma configuração desfavorável para um receptor pode, contudo, ter ótima configuração para interação com outro receptor. No caso da *dobutamina*, o (*+*)-enantiômero tem afinidade no β -adrenoceptor 10 vezes maior do que o (*-*)-enantiômero; ambos com atividade agonista. Contudo, a ação estimulante no α -adrenoceptor é decorrente da forma (*-*) (conforme mencionado anteriormente).

Assim como ocorre na interação com receptores, a enantiosseletividade também pode se manifestar na **interação de fármacos com enzimas e proteínas transportadoras**. Os enantiômeros podem ter afinidades e velocidades de reação diferentes.

► **Conclusão.** Os enantiômeros de um racemato podem diferir entre si tanto nas propriedades farmacodinâmicas quanto nas farmacocinéticas, de forma que podem constituir dois fármacos distintos.

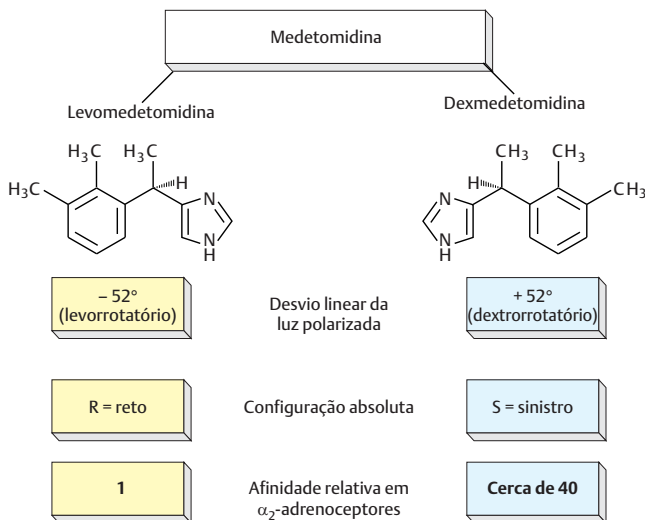
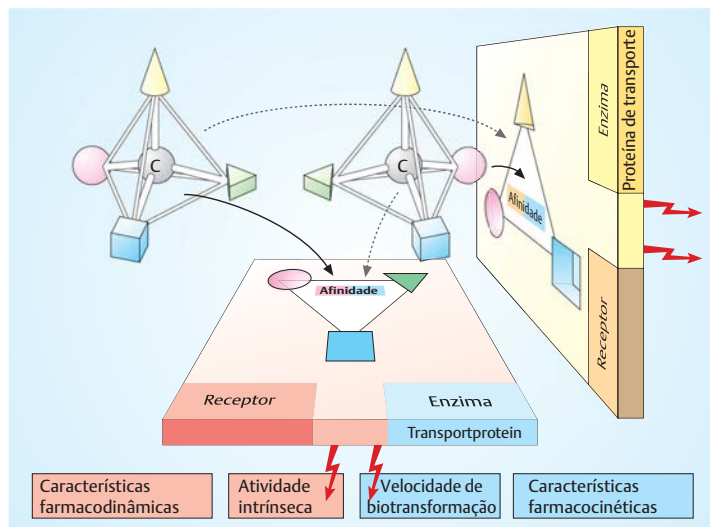
A. Exemplo de um par de enantiômeros com diferentes afinidades em um receptor estereosseletivo**B. Possíveis causas para as diferenças nas características farmacológicas de enantiômeros**

Figura 9.3

82 9.4 Tipos de receptores

Tipos de receptores

Receptores são macromoléculas que ligam mediadores biológicos e transformam essa ligação em um efeito, isto é, em uma alteração da função celular. Os receptores diferem-se nas suas estruturas e no modo como a sua ocupação é transformada em uma resposta celular (**transdução de sinal**).

Receptores acoplados à proteína G

(► Fig. 9.4A) consistem em uma cadeia de aminoácidos que atravessa diversas vezes a membrana celular em formato de α -hélices. No lado externo da membrana, a molécula possui resíduos de açúcar em diferentes locais (é glicosilada). É provável que os sete domínios helicoidais transmembrana formem um círculo ao redor de uma depressão central que tem os locais de ligação para o mediador. A ligação do mediador ou de um fármaco agonista, estruturalmente relacionado, altera a conformação da proteína receptora, habilitando-a a interagir com a proteína G (proteína guanilnucleotídeo-ligadora). As proteínas G estão na camada interna do plasmalema e consistem em três subunidades designadas α , β e γ . Há diversas proteínas G que diferem-se principalmente em relação à estrutura da unidade α . A ligação do fármaco com o receptor ativa a proteína G, a qual, por sua vez, ativa uma proteína (enzima ou canal iônico). Um grande número de fármacos atua por meio de receptores acoplados à proteína G.

Um exemplo de **canal iônico ativado por ligante** (► Fig. 9.4B) é o receptor nicotínico (N) da acetilcolina (ACh) na placa motora. O complexo receptor consiste em cinco subunidades, cada uma com quatro domínios transmembrana. A ligação simultânea de duas moléculas de ACh às duas subunidades α resulta na abertura do canal iônico com entrada de Na^+ (saída de K^+), despolarização de membrana e disparo do potencial de ação (p. 192). Os receptores neuronais N de ACh aparentemente consistem apenas em subunidades α e β . Uma parcela dos receptores do ácido γ -aminobutírico (GABA) pertence a essa família: o subtipo GABA_A contém um canal de cloro e também um local de ligação para um benzodiazepínico (p. 222).

Um exemplo de enzima operada por ligante

(► Fig. 9.4C) é a proteína receptora de insulina, que se trata de um receptor catalítico. Quando a insulina se liga ao local de ligação extracelular, é “ligada” uma atividade tirosina cinase na porção intracelular. A fosforilação proteica provoca a alteração da função celular. Os receptores do hormônio do crescimento também pertencem à classe dos receptores catalíticos.

Receptores reguladores da síntese proteica

(► Fig. 9.4D) são importantes para as ações dos hormônios tireóideos e esteroidais. Para alguns hormônios, essas proteínas receptoras localizam-se no citosol (p. ex., glico e mineralocorticoides, andrógenos e gestágenos) e, para outros, no núcleo da célula (p. ex., estrogênio e hormônios tireóideos). A ligação do hormônio expõe domínios da proteína receptora que estavam ocultos (em repouso), permitindo que ela se ligue a uma sequência nucleotídica de DNA que controla a transcrição de determinados genes. Os complexos ligante-receptor funcionam, assim, como fatores reguladores da transcrição. Em geral, a transcrição inicia ou aumenta; ela raramente é bloqueada.

Os complexos hormônio-receptor interagem de forma pareada com o DNA. Esses pares (dímeros) podem consistir em dois complexos hormônio-receptor idênticos (forma homodimérica, p. ex., com os hormônios suprarrenais ou gonadais). Na forma heterodimérica, ocorre, por exemplo, o complexo receptor-hormônio tireóideo, que forma um par com um complexo receptor-ácido *cis*-retinoico.

► Topografia da ligação da substância ativa.

O local receptor por meio do qual o *mensageiro endógeno* provoca a ativação da proteína receptora é denominado **ortostérico**. A maioria dos agonistas e antagonistas farmacológicos usa a área ortostérica. Ligantes que produzem seu efeito por ligação com outras áreas do receptor que não a ortostérica são classificados como **alostéricos**. Se ambos os locais estão situados próximos, certos fármacos podem ocupá-los simultaneamente por ligação **dualstérica** ou **bitópica**.

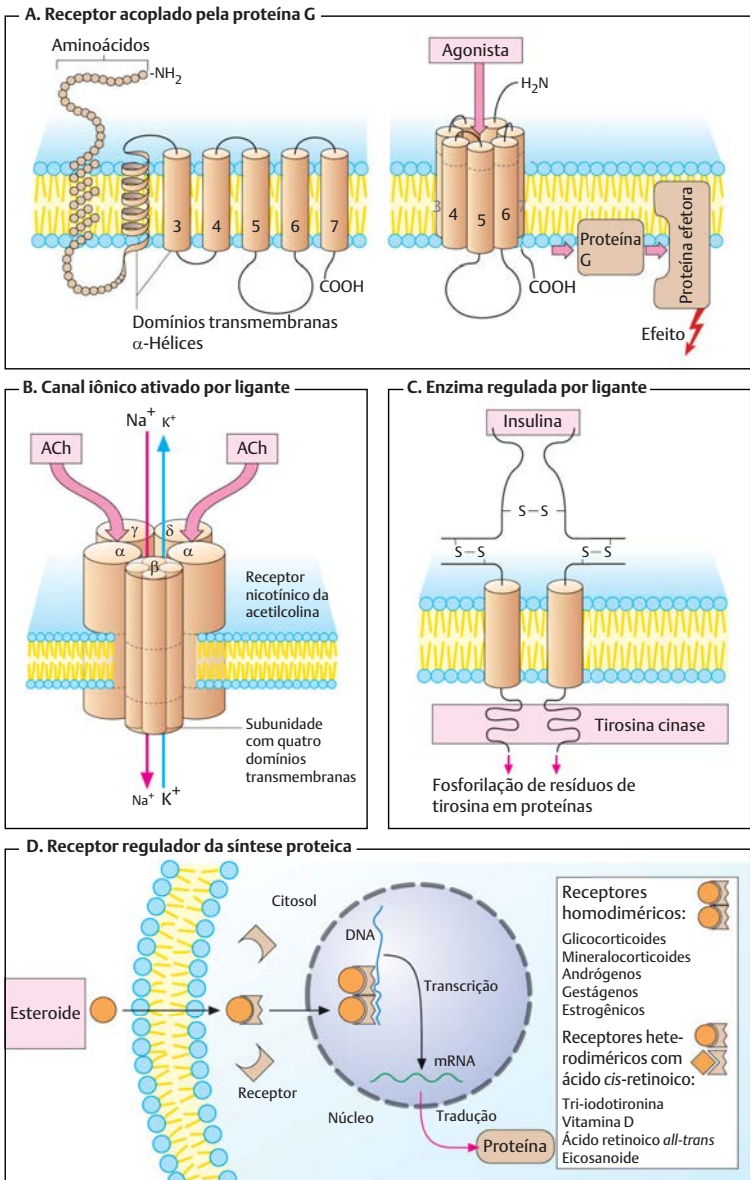


Figura 9.4

84 9.5 Receptores acoplados à proteína G

Funcionamento dos receptores acoplados à proteína G

A transdução do sinal nos receptores acoplados à proteína G é, essencialmente, o mesmo mecanismo básico (► Fig. 9.5A). Em consequência da ligação do agonista ao receptor, altera-se a conformação da proteína receptora. Essa alteração propaga-se à proteína G: a subunidade α troca GDP por GTP, dissocia-se das outras duas subunidades, associa-se a uma proteína efetora e altera seu estado funcional. Em princípio, as subunidades $\beta\gamma$ também são capazes de interagir com as proteínas efetoras. A subunidade α é capaz de lentamente hidrolisar GTP a GDP. O GDP- G_α não tem afinidade com a proteína efetora e volta a unir-se com as subunidades $\beta\gamma$ (► Fig. 9.5A).

As proteínas G podem se difundir lateralmente na membrana; elas não estão vinculadas a proteínas receptoras individuais. Entretanto, existe uma relação entre o tipo de receptor e o tipo de proteína G (► Fig. 9.5B). Além disso, as subunidades α das proteínas G individuais se diferenciam entre si em termos de afinidade a diversas proteínas efetoras, bem como do tipo de influência exercido na proteína efetora. O GTP- G_α da proteína G_s estimula a adenilato-ciclase, enquanto a GTP- G_α da proteína G_i a inibe. Pertencem à família de receptores acoplados à proteína G os colinoceptores muscarínicos, os receptores de norepinefrina, epinefrina, dopamina, histamina, morfina, prostaglandinas, leucotrienos e muitos outros mediadores e hormônios.

Como proteínas efetoras de receptores acoplados à proteína G, citam-se a **adenilato-ciclase** (ATP → mensageiro intracelular **AMPc**), a fosfolipase C (fosfatidilinositol → mensageiros intracelulares **trifosfato de inositol** = IP₃ e

diacilglicerol = DAG) e várias proteínas de canais iônicos (► Fig. 9.5B).

Inúmeras funções celulares são reguladas pela concentração celular de **AMPc**, pois ele aumenta a atividade da proteína cinase A, que catalisa a transferência de grupos fosfato em proteínas funcionais. O aumento dos níveis de AMPc relaxa os tônus dos músculos lisos, aumenta a contratilidade do miocárdio e aumenta a glicogenólise e a lipólise (p. 108). A fosforilação das proteínas dos canais de cálcio aumenta a probabilidade de abertura do canal durante a despolarização da membrana. Deve-se notar que o AMPc é inativado pela fosfodiesterase. Os inibidores dessa enzima aumentam a concentração intracelular de AMPc e provocam efeitos similares aos da epinefrina.

A própria proteína receptora pode ser fosforilada, o que resulta em perda da sua capacidade de ativar a proteína G associada. Esse é um dos mecanismos que contribui para diminuir a sensibilidade da célula durante estimulação prolongada do receptor por um agonista.

A ativação da fosfolipase C mediada por G_q leva à hidrólise do fosfolípido de membrana 4,5-bifosfato de fosfatidilinositol em **trifosfato de inositol** (IP₃) e **diacilglicerol** (DAG). O IP promove a liberação de Ca^{2+} das organelas de armazenamento, com o qual se pode iniciar contração do músculo liso, hidrólise de glicogênio ou exocitose. O DAG estimula a proteína cinase C, a qual fosforila certas enzimas que contêm serina ou treonina.

Certas proteínas G podem induzir a abertura de **proteínas de canal**. Dessa forma, podem ser ativados canais de K^+ (p. ex., efeito da ACh no nodo sinoatrial, p. 120; efeitos dos opioides na transmissão do impulso neural, p. 210).

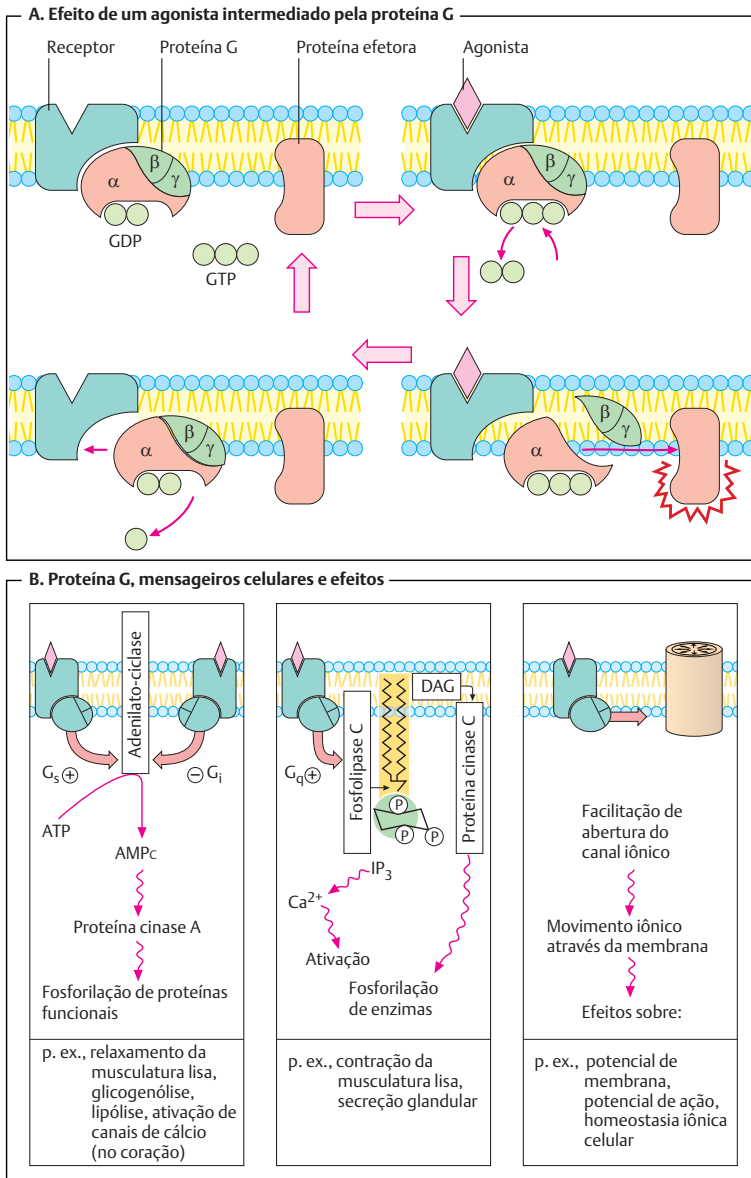


Figura 9.5

Relação temporal entre a concentração plasmática e efeito

Após a administração do fármaco, sua concentração no plasma aumenta, alcança o valor máximo e, então, cai gradualmente até o valor inicial em virtude da eliminação (p. 68). A concentração plasmática alcançada em um determinado tempo depende da dose administrada. Na faixa terapêutica, diversos fármacos exibem relações lineares entre a altura da concentração plasmática e a dosagem: **cinética dose-linear** (► Fig. 9.6A, atenção para as diferentes escalas das ordenadas). Contudo, isso não se aplica a fármacos cujos processos de eliminação já estão suficientemente ativos nos níveis plasmáticos terapêuticos de modo que não permitem um aumento proporcional adicional quando a concentração aumenta. Nessa situação, somente uma pequena fração da dose administrada é eliminada na unidade de tempo.

Um exemplo típico desse comportamento é a eliminação do etanol (p. 62). Como a álcool desidrogenase, enzima que biotransforma o etanol, já satura com baixas concentrações, será eliminada sempre a mesma quantidade na unidade de tempo, apesar do aumento da concentração de etanol. A biotransformação do etanol, por isso, é linear com o tempo, em contrapartida à eliminação dos demais fármacos, que mostram uma proporcionalidade com a concentração.

O transcurso temporal do *efeito* e da *concentração* no plasma não são idênticos, pois as **relações concentração-efeito** podem ser complicadas (p. ex., com o fenômeno do limiar) e porque, em geral, elas obedecem uma função hiperbólica (► Fig. 9.6B). Isso significa que o curso temporal do efeito é dose-dependente até mesmo na presença de cinética dose-linear (► Fig. 9.6C).

Na faixa de doses baixas (no exemplo 1), o nível plasmático varia dentro da faixa de 0 a 0,9,

na qual as mudanças de concentração se correlacionam quase linearmente com a alteração do efeito. Os transcurso temporais da concentração no plasma e do efeito (► Fig. 9.6A e C, gráficos da esquerda) são muito parecidos. Contudo, se for aplicada uma dose alta (100), o nível plasmático permanece por um longo tempo em uma faixa de concentração (entre 90 e 20) em que as alterações na concentração não provocam mudanças significativas no efeito. As curvas efeito-tempo apresentam uma espécie de platô depois de doses altas (100). O efeito começa a diminuir apenas quando o nível plasmático cai tanto (abaixo de 20) que as alterações no nível plasmático refletem na intensidade do efeito.

A **dose-dependência do curso temporal do efeito** do fármaco é explorada, na prática, quando a duração do efeito deve ser prolongada pela administração de uma dosagem em excesso daquela necessária para o efeito. Isso é feito no caso da benzilpenicilina (p. 268), quando é recomendado um intervalo de 8 horas entre as dosificações, embora o fármaco tenha uma meia-vida de eliminação de 30 minutos. Essa conduta só é possível, naturalmente, quando a superdosagem não causa efeitos tóxicos.

Dessa característica também resulta que se pode obter um efeito praticamente constante, embora as concentrações plasmáticas possam variar bastante nos intervalos entre as doses.

A relação hiperbólica entre a concentração plasmática e o efeito explica por que a relação temporal do efeito não pode ser descrita em termos de uma função exponencial, ao contrário da concentração plasmática. A meia-vida pode ser mensurada apenas para os processos de absorção e eliminação de fármacos – ou seja, quando há alteração nos níveis plasmáticos –, mas não para o começo ou o fim do efeito.

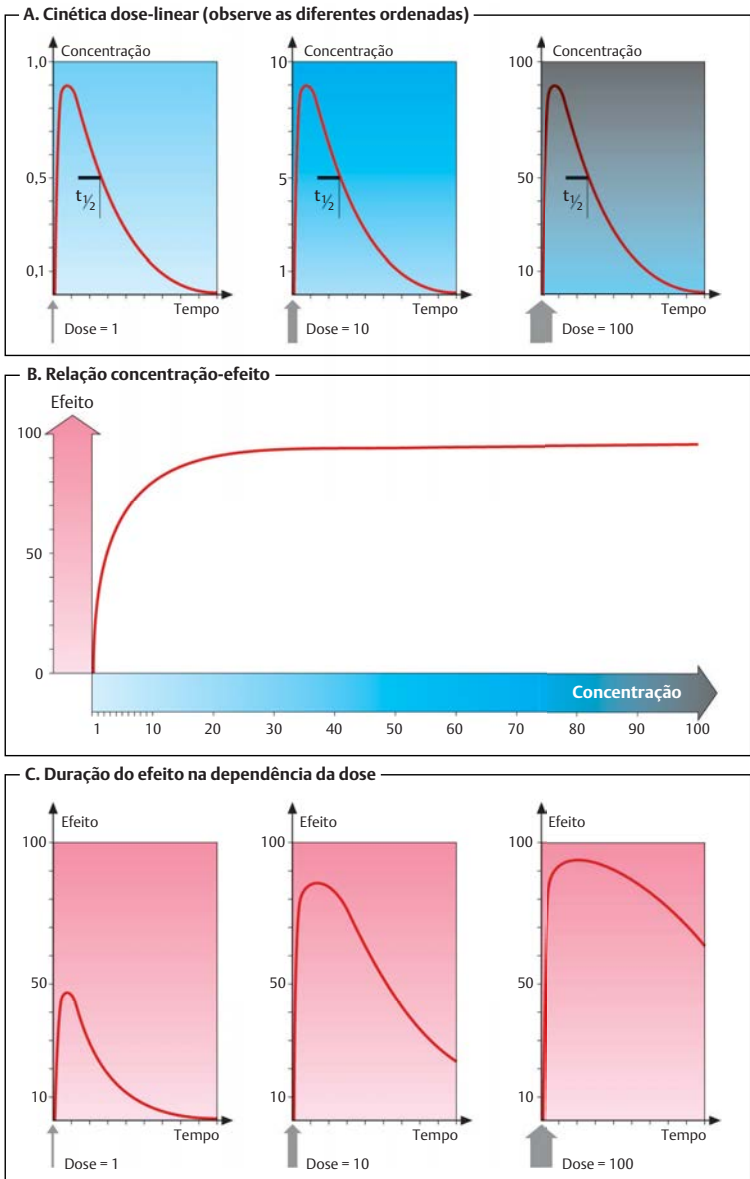


Figura 9.6

Efeitos indesejados dos fármacos: causas

O efeito desejado (ou principal) de algum fármaco é o de modificar funções corporais de forma a eliminar os sintomas causados pela doença do paciente. Além disso, o fármaco também pode, entretanto, provocar efeitos indesejados (adversos) que, por sua vez, podem provocar queixas, doença ou até mesmo levar à morte.

A seguir, são apresentadas as causas dos efeitos adversos.

► **Dosagem excessiva** (► Fig. 10.1A). O fármaco é administrado em dosagem maior do que a necessária para o efeito principal, o que afeta outras funções corporais.

Por exemplo, a morfina (p. 210), quando administrada na dosagem apropriada, promove excelente alívio da dor por influenciar vias nociceptivas no SNC. Em dosagem excessiva, ela inibe o centro respiratório, causando risco de paralisia respiratória. A dose-dependência dos dois efeitos pode ser lançada em gráfico em forma de curvas concentração-efeito (CCEs). A distância entre as duas CCEs indica a diferença entre as dosagens terapêutica e tóxica. Essa distância é denominada **"margem de segurança"**.

Destaca-se que, além da quantidade administrada, a velocidade de administração é importante: quanto mais rápido aumentar o nível sanguíneo, mais elevada será a concentração alcançada (► Fig. 7.2). Para a morfina e análogos, o pico de concentração inicial após a injeção IV não é necessário terapêuticamente, mas causa efeitos adversos (p. ex. estupefação (p. 210) e paralisia respiratória).

"É a dosagem que determina o que é veneno" (Paracelso). Isso é válido para todos os fármacos – entre eles também os "tóxicos ambientais". *Nenhum fármaco, como tal, é tóxico!* Para avaliar o risco de toxicidade, é importante saber (1) em qual dosagem o fármaco atua e (2) em qual concentração podem ocorrer efeitos adversos.

► **Hipersensibilidade** (► Fig. 10.1B). Devido a uma hipersensibilidade de alguma função corporal, podem ocorrer efeitos indesejados até mesmo com as dosagens normais. Um aumento

da sensibilidade do centro respiratório à morfina ocorre em pacientes com doença pulmonar crônica, em neonatos ou devido à exposição concomitante a outros depressores respiratórios. A CCE desloca-se para a esquerda, e baixas dosagens de morfina são suficientes para paralisar a respiração. Anomalias genéticas do metabolismo também podem provocar hipersensibilidade (ver Farmacogenética, p. 96).

Essas formas de hipersensibilidade devem ser diferenciadas das alergias (p. 90), que se devem a uma reação do sistema imune.

► **Falta de seletividade** (► Fig. 10.1C). Com dosagem "apropriada" e sensibilidade normal, podem ocorrer efeitos indesejados devido ao fármaco não atuar apenas no tecido ou órgão-alvo (doente) especificamente. Por exemplo, o parassimpaticolítico atropina une-se somente aos receptores da ACh do tipo muscarínico; contudo, esses receptores estão presentes em diferentes órgãos. O anti-histamínico e neuro-léptico prometazina é capaz de interagir com vários tipos de receptores. Assim, sua ação não é específica nem para um órgão nem para um receptor. As consequências da falta de seletividade podem, em geral, ser evitadas se o fármaco não precisa utilizar a circulação sanguínea para chegar ao órgão-alvo, isto é, se ele é aplicado localmente, como, por exemplo, a administração de parassimpaticolíticos na forma de gotas oftálmicas (colírio) ou como aerossol para inalação.

Os efeitos adversos que surgem em consequência de mecanismo de ação conhecido são plausíveis, e a correlação com o uso do fármaco é simples de ser reconhecida. É mais difícil detectar efeitos indesejados que não têm relação com o efeito terapêutico conhecido. Exemplos contundentes incluem lesão fetal depois da ingestão de um hipnótico (talidomida), hipertensão pulmonar devida a moderadores de apetite e fibrose devida a fármacos contra enxaqueca.

No uso de cada fármaco, deve-se esperar efeitos adversos. Antes de prescrever cada medicamento, deve-se, portanto, avaliar a **relação risco-benefício**.

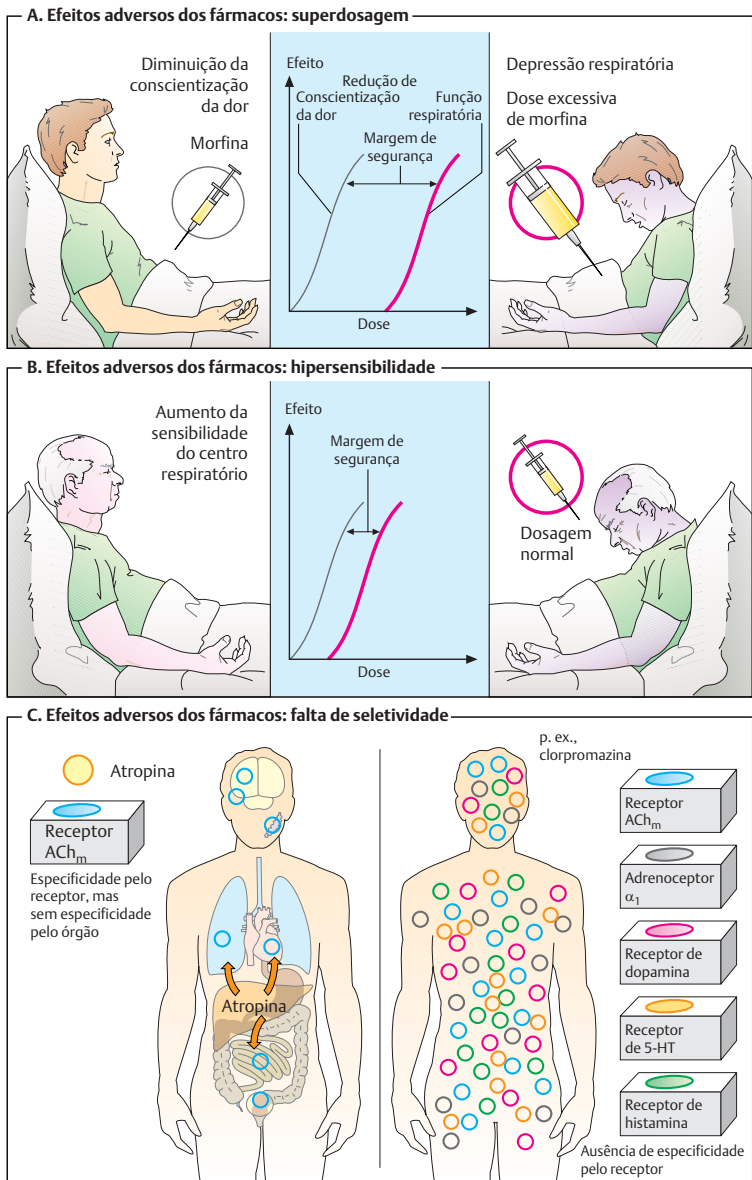


Figura 10.1

Alergia aos fármacos

Uma das funções fisiológicas do sistema imune é inativar e remover substâncias estranhas de massa molecular elevada que invadem o organismo. As respostas imunes podem, contudo, ocorrer de forma desnecessária ou com intensidade exagerada e podem prejudicar o organismo, por exemplo, nas reações alérgicas contra medicamentos (fármaco ou excipientes farmacêuticos). São poucos os fármacos (p. ex., proteínas heterólogas) que têm massa molecular elevada o suficiente para atuar como **antígenos** ou imunógenos. Na maioria das vezes, os fármacos (como os denominados “**haptenos**”) precisam se ligar a uma proteína do próprio organismo para atuar como antígeno. No caso da benzilpenicilina, um metabólito (resíduo peniciloil) liga-se de forma covalente a uma proteína.

No **contato inicial** com o fármaco, o sistema imune é sensibilizado: no tecido linfático, multiplicam-se linfócitos antígeno-específicos da linhagem de células dos tipos T e B (formadores de anticorpos) e permanecem como “células de memória”. Em geral, esse processo não é percebido clinicamente.

No **segundo contato**, os anticorpos estão presentes, e as células de memória proliferam-se de forma rápida. Ocorre uma resposta imune detectável – a reação alérgica. Ela pode ser intensa, mesmo com baixas doses de fármaco. Quatro **tipos de reações** podem ser reconhecidos:

► **Tipo 1, reação anafilática.** Anticorpos fármaco-específicos do *tipo IgE* ligam-se por seus fragmentos Fc com receptores localizados na superfície dos *mastócitos*. A ligação do fármaco é o estímulo para a liberação de histamina (p. 130) e outros mediadores. Nas formas mais graves, desenvolve-se o choque anafilático, que ameaça a sobrevivência, acompanhado de hipotensão, broncospasmo (ataque de asma), edema de glote, urticária (pápulas) e estimula-

ção da musculatura intestinal com defecação espontânea.

► **Tipo 2, reação citotóxica.** Formam-se *complexos fármaco-anticorpo (IgG)* na *superfície das hemácias*, onde se fixam as moléculas circulantes do fármaco ou os complexos já formados no sangue. Nos complexos, ocorre *ativação do complemento*, uma família de proteínas que circula no sangue em forma inativa, mas que é ativada em uma sequência (cascata) de reações por um estímulo adequado. O “complemento ativado” (normalmente direcionado contra microrganismos) pode *destruir as membranas celulares* e, assim, causar morte celular, o que promove a fagocitose, atrai neutrófilos granulócitos (quimiotaxia) e estimula respostas inflamatórias. A ativação do complemento nas células do sangue resulta na sua destruição, evidenciada por anemia hemolítica, agranulocitose e trombocitopenia.

► **Tipo 3, vasculite imunocomplexa (doença do soro, reação de Arthus).** Os *complexos fármaco-anticorpo* depositam-se nas *paredes vasculares*, o *complemento* é ativado e desencadeia-se uma *reação inflamatória*. Os neutrófilos atraídos, em tentativa de fagocitar os complexos, liberam enzimas lisossomais que lesam as paredes vasculares (inflamação, vasculite). Os sintomas podem ser febre, exantema, inchaço dos nódulos linfáticos, artrite, nefrite e neurite.

► **Tipo 4, dermatite de contato.** Um fármaco aplicado sobre a pele se liga à superfície de *linfócitos T* produzidos especificamente contra ele. Os linfócitos liberam moléculas sinalizadoras (*linfocinas*) nas suas mediações, as quais, por sua vez, ativam macrófagos e provocam reações inflamatórias.

É notável que quase nenhum grupo de fármacos está completamente livre de efeitos adversos alérgicos. Contudo, algumas estruturas químicas são mais propensas a causar reações alérgicas.

A. Efeitos adversos dos fármacos: reações alérgicas

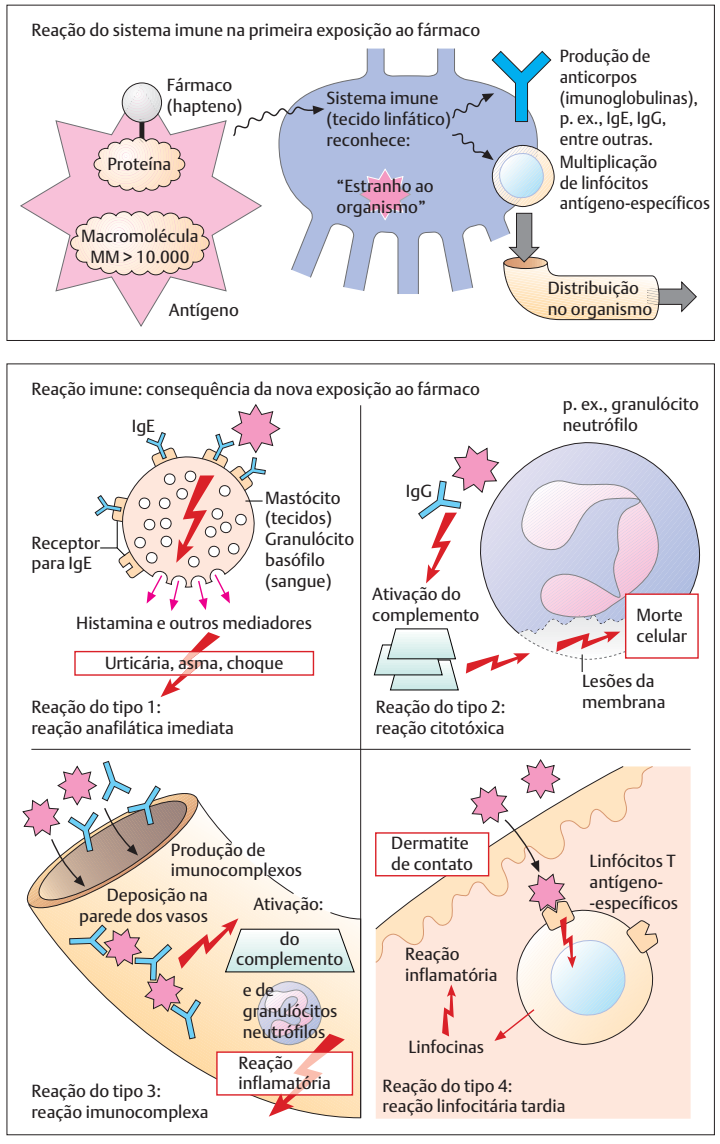


Figura 10.2

Reações cutâneas

Depois da distribuição sistêmica, muitos fármacos provocam reações cutâneas causadas por reações imunológicas. Contudo, lesões cutâneas também podem surgir de mecanismos não imunológicos. Os efeitos adversos cutâneos variam em intensidade de inofensivos até letais. As reações cutâneas são uma forma comum de reação adversa a fármacos. Quase metade dessas reações é atribuída a antibióticos e sulfonamidas; um terço, aos anti-inflamatórios não esteroides; e vários outros fármacos completam a lista.

Os seguintes quadros clínicos são encontrados:

- **Exantema maculopapuloso por fármacos** com erupções cutâneas semelhantes às do sarampo e da escarlatina (► Fig. 10.3B, à esquerda; quadro clínico mais frequente).
- **Urticária** com edema pruriginoso como parte de uma resposta imediata que pode levar ao choque anafilático.
- **Exantema fixo por fármaco** geralmente com poucas e delimitadas lesões com dores com sensação de queimadura. Ocorrem em regiões de pele intertriginosa (área genital, membranas mucosas). Com exposições repetidas, elas reaparecem geralmente nos mesmos locais.
- **Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET)** com apoptose dos ceratinócitos e descolamento buloso entre epiderme e derme. Quando mais de 30% da superfície corporal é afetada, está presente a NET, também denominada **síndrome de Lyell**. A evolução é drástica, e a consequência frequentemente é fatal.

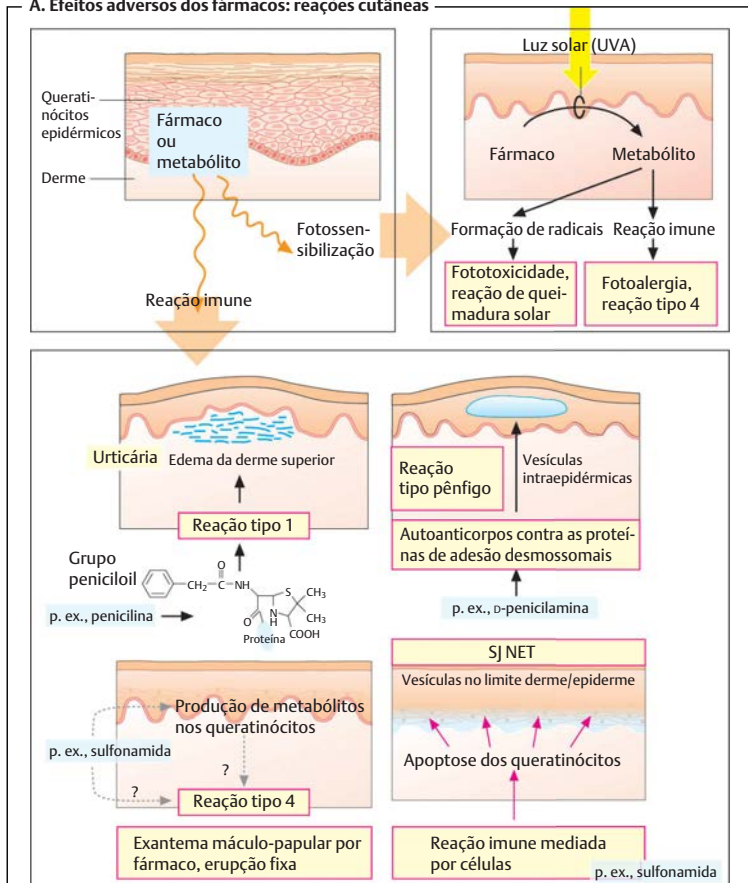
Na patogênese das reações mencionadas, envolvem-se os seguintes mecanismos. Nas penicilinas, é possível a abertura do anel β -lactâmico. O grupo peniciloil resultante liga-se, como hapteno, à proteína. Isso pode causar

uma **reação anafilática imediata** mediada por IgE, que se manifesta como urticária na pele.

Por **biotransformação**, via citocromo oxidase, podem formar-se produtos reativos. É possível que os ceratinócitos também sejam capazes de realizar tais reações metabólicas. Dessa forma, o grupo *para*-amino de sulfonamidas pode ser convertido em hidroxilamina, que, então, atua como hapteno, induzindo uma reação tipo 4 na pele. Presume-se que sejam geradas, dessa forma, lesões maculopapulares, exantemas medicamentosos e dermatites alérgicas de contato.

- **Manifestações tipo pênfigo** com formação de vesículas. O desenvolvimento das manifestações cutâneas não é tão grave quanto na SSJ ou na NET, e as vesículas localizam-se dentro da epiderme. Essa condição envolve a formação de autoanticorpos contra as proteínas de adesão (desmogleína) dos desmossomos, que unem os ceratinócitos entre si. Um indutor do raríssimo pênfigo causado por fármacos é a D-penicilamina (p. 308).
- As **reações de fotossensibilidade** resultam da exposição à luz, em particular ao componente UVA. Na **reação fototóxica**, as moléculas do fármaco absorvem a energia do fóton e transformam-se em compostos reativos que lesam as células da pele nos locais onde são gerados. Substâncias presentes em plantas também podem causar reações fototóxicas. Inúmeras plantas contêm substâncias que lesam células cutâneas sob influência da luz, como, por exemplo, *Heracleum sphondylium* (ursina-branca ou herácleo) e *Hypericum perforatum* (erva-de-São-João ou hipérico). Esta última é um conhecido fitoterápico bastante utilizado. Nas **reações fotoalérgicas**, o produto da fotorreação liga-se de forma covalente a proteínas como hapteno e inicia uma resposta alérgica do tipo 4 cujos tipo e localização são difíceis de prever.

A. Efeitos adversos dos fármacos: reações cutâneas



B. Dois exemplos



Exantema por fármaco



Necrólise epidérmica tóxica (NET)

Figura 10.3

Lesões no feto e/ou neonato pela ingestão de f armacos na gestação e na lactação

Os f armacos ingeridos pela mãe podem passar para o feto e provocar nele efeitos indesejados.

► **Gestação** (► **Fig. 10.4A**). Particularmente as malformações dos membros induzidas pelo hipnótico talidomida voltaram a atenção para o fato de que f armacos podem causar malformações (*teratogenicidade*). Os possíveis efeitos induzidos por f armacos no feto dividem-se em duas categorias básicas:

1. Efeitos derivados das propriedades farmacológicas conhecidas. Os exemplos incluem a masculinização do feto feminino pelos andrógenos; hemorragia cerebral decorrente dos anticoagulantes orais; e bradicardia decorrente de β -bloqueadores.
2. Efeitos que ocorrem especificamente no organismo em formação e que não podem ser previstos com base no perfil de atividade farmacológica conhecido.

Na avaliação do risco do uso de f armacos durante a gestação, consideram-se os seguintes aspectos:

- a) *Momento do uso do f armaco*. A possível sequela da exposição a um f armaco depende do estágio de desenvolvimento fetal, como mostrado na ► **Figura 10.4A**. Assim, o risco apresentado por um f armaco com uma ação específica é limitado no tempo; por exemplo, as tetraciclina produzem efeitos nos dentes e ossos a partir do terceiro mês de gestação, quando começa a mineralização.
- b) *Permeabilidade placentária*. A maioria dos f armacos pode passar da circulação materna para a fetal pela placenta. A barreira   difusão é o sincitiotrofoblasto formado pela fusão das células citotrofoblastos. A permeabilidade aos f armacos   maior do que a sugerida pela denominação “barreira placentária”. Comparativamente, a barreira hemotenc-fálica é muito maior do que a placentária.

Isso significa que todos os f armacos de a  o central administrados para uma gestante podem, facilmente, alcançar o organismo do feto. Exemplos relevantes incluem antiepilépticos, ansiolíticos, hipnóticos, antidepressivos e neurolépticos.

- c) *Teratogenicidade do f armaco considerado*. Para os f armacos mais utilizados, há estimativas estatísticas de risco. Muitos f armacos não têm potencial teratogênico detectável. F armacos novos, em geral, ainda não têm estimativas estatísticas seguras para definir seu risco teratogênico. Exemplificando: quando se pode afirmar que um medicamento aumenta o risco de teratog nese em 5 vezes, deve-se ter em mente (e talvez informar a gestante) o que isso significa – mulheres saudáveis têm 1 caso de malformação em 1.000 gestações, isto é, 999 crianças nascem normais. O fator 5 significa que, nesse exemplo, 995 crianças nascem normais apesar do risco desse medicamento.

Um f armaco com teratogenicidade humana estabelecida é a vitamina A (acitretina, isotretinoína). Um tipo peculiar de lesão em crianças é causado pelo estrogênio sintético dietilestilbestrol: nas filhas de gestantes tratadas, há maior incidência de carcinoma do colo do útero e vaginal quando alcançam cerca de 20 anos.

Ao avaliar o risco-benefício, t mb m   necessário considerar o benefício para a criança resultante do tratamento terapêutico adequado de sua mãe. Por exemplo, o tratamento da gestante com antiepiléptico   indispensável, pois a epilepsia não tratada traz riscos para o feto, no mínimo, iguais ao da administração do anticonvulsivante.

► **Lactação** (► **Fig. 10.4B**). Existe a possibilidade de que f armacos presentes no organismo materno apareçam no leite e, assim, sejam ingeridos pelo lactente. A avaliação do risco deve ser feita com base nos fatores listados na ► **Figura 10.4B**. Em caso de d vida, o desmame é o modo mais fácil de evitar o perigo potencial.

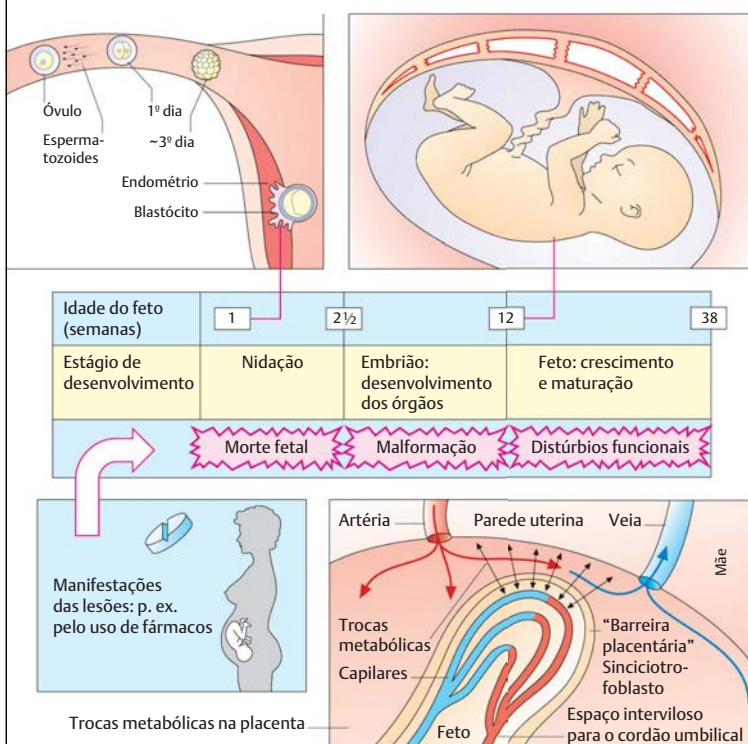
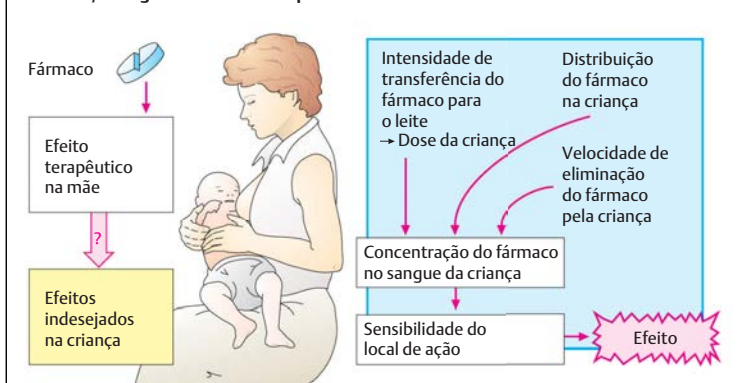
A. Gestação: lesão fetal devida a fármacos**B: Lactação: ingestão de fármacos pela mãe**

Figura 10.4

Farmacogenética

A farmacogenética ocupa-se da variabilidade genética dos efeitos dos fármacos. Diferenças na sequência genética em relação ao gene normal, que ocorrem com frequência mínima de 1%, são designadas como **polimorfismos**. As **variantes raras** são as que têm ocorrência menor do que 1%. Os polimorfismos podem influenciar a farmacocinética ou ocorrer nos genes que codificam proteínas para a ligação ou o efeito dos fármacos. Para alguns, a variação genética pode ocorrer em células germinativas (herdáveis) e, assim, estar presente em todas as células do organismo (► Fig. 10.5A). Elas também podem ocorrer em algumas células como “mutações somáticas” e, assim, por exemplo, contribuir para o aparecimento de tumores (► Fig. 10.5A). Sejam mutações genéticas em células germinativas ou somáticas, as células corporais ou o material tumoral precisa ser examinado geneticamente.

► **Variantes genéticas da farmacocinética.** Os polimorfismos podem ocorrer em todos os genes que participam na absorção, na distribuição, na biotransformação e na eliminação dos fármacos. Indivíduos que degradam os fármacos mais lentamente em função de defeito genético são classificados como “biotransformadores lentos”, em contrapartida aos “normais”. Quando a concentração do fármaco no plasma aumenta excessivamente devido à lentidão na biotransformação, aumenta a incidência de efeitos tóxicos, evidenciado pelo exemplo dos imunossuppressores azatioprina e mercaptopurina. Ambos são convertidos a metiltiopurinas inativas pela **tiopurina-metiltransferase (TPMT)**. Cerca de 10% dos pacientes possuem um polimorfismo genético que reduz a atividade da TPMT, e, em < 1%, a atividade não é detectável. Devido à diminuição da degradação da purina, aumenta a concentração plasmática do fármaco ativo e, com isso, o risco de lesão tóxica na medula óssea. Para evitar os efeitos tóxicos, a atividade da TPMT pode ser mensurada nas hemácias antes de iniciar o tratamento com mercaptopurina. Em pacientes com deficiência total de TPMT, a dosagem de azatioprina deve ser reduzida em 90%.

À semelhança do polimorfismo com a TPMT, ocorrem variantes genéticas da biotransformação de outros fármacos: um defeito da **N-acetiltransferase 2** dificulta a N-acetilação de diversos fármacos, incluindo isoniazida, hidralazina,

sulfonamidas, clonazepam e nitrazepam. “Acetiladores lentos” (50 a 60% da população) desenvolvem reações tóxicas e neuropatia mais frequentemente do que os “acetiladores rápidos”. Um defeito genético da **isoenzima 2D6 do citocromo P450** (descrito originalmente como polimorfismo debrisoquina-esparteína) ocorre em aproximadamente 8% dos europeus e resulta no atraso da eliminação de vários fármacos, incluindo metoprolol, flecainida, nortriptilina, desipramina e amitriptilina. As variantes CYP2D6 influenciam não apenas a inativação, mas também a ativação de pré-fármacos. Assim, a altura da concentração plasmática do endoxifeno, o metabólito ativo do tamoxifeno, depende das enzimas CYP2D6 (p. 50).

► **Variantes genéticas da farmacodinâmica.** Os polimorfismos genéticos também podem ocorrer em genes que intermedeiam os efeitos dos fármacos e, assim, alteram a farmacodinâmica. Nesses casos, não é o nível plasmático do fármaco que se altera, mas, sim, seu efeito biológico. Como exemplo, é possível citar o ivacaftor, registrado para o tratamento de pacientes com mucoviscidose que apresentam uma certa variante do gene canal de cloreto-CFTR (CFTR-G441D). Nesses indivíduos que possuem mutação no CFTR, o ivacaftor reforça a abertura do canal de cloreto defeituoso. Variantes genéticas também podem estar associadas ao aumento do risco de efeitos adversos. Assim, ocorrem reações de hipersensibilidade por abacavir em pacientes com HIV com o genótipo HLA-B*5701 com muito mais frequência do que em pacientes sem essa variante HLA. Esses pacientes, portanto, não devem ser tratados com abacavir.

► **Variantes genéticas da farmacodinâmica em células tumorais.** No combate a tumores, as mutações em genes somáticos podem ser muito importantes para o resultado do tratamento. Assim, o inibidor de cinase imatinibe (p. 302) atua muito bem em células nas quais surgiu uma proteína de fusão Bcr-Abl devido a uma translocação genética. Em contrapartida, o anticorpo panitumumabe preparado contra receptores EGF (= HER1) é inativo em tais células tumorais nas quais aparecem mutações ativas no gene KRAS que estimulam a proliferação celular (p. 300) (Tab. 47.1).

Uma relação dos fármacos para os quais são exigidos ou recomendados testes genéticos pode ser encontrada na internet em www.pharmgkb.org.

A. Farmacogenética: farmacocinética e farmacodinâmica

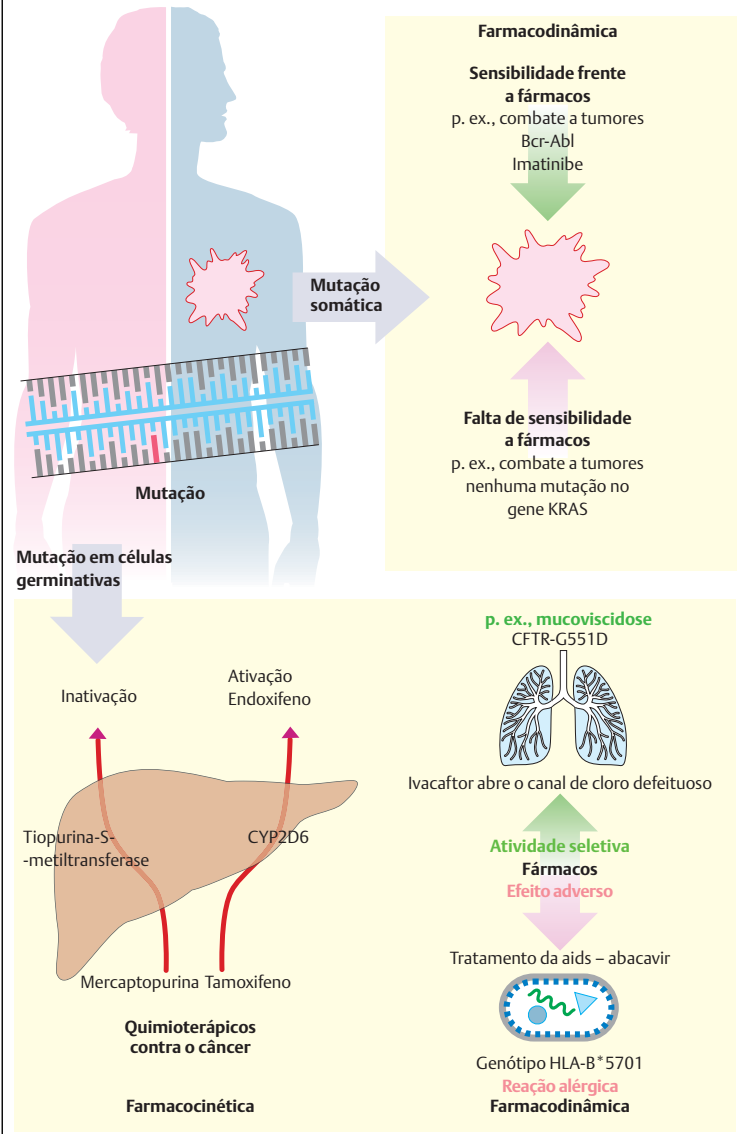


Figura 10.5

A placeboterapia funciona, mas o placebo não

O **placebo** (► Fig. 11.1A) é uma forma farmacêutica sem nenhum componente ativo – um pseudomedicamento. A administração do placebo pode produzir o efeito desejado (alívio de sintomas) ou efeitos indesejados que refletem alterações na situação psicológica do paciente provocadas pelo atendimento ou tratamento médico.

Os médicos podem, consciente ou inconscientemente, manifestar aos pacientes o quanto se interessam ou não pelo seu problema e quão seguros estão sobre o diagnóstico e sobre as medidas terapêuticas prescritas. Sob cuidados de um médico que transmite calor humano, competência e confiabilidade, o paciente, por sua vez, sente conforto, menos ansiedade e prevê sua cura de forma otimista.

A condição física condiciona o estado de espírito, e este pode, também, influenciar as variáveis físicas. Lembre-se de soldados gravemente feridos em uma guerra que ignoram as lesões enquanto lutam por sua sobrevivência e passam por dores intensas quando chegam ao hospital e sentem-se em segurança.

► **Testes clínicos.** No caso individual, é impossível concluir se o sucesso do tratamento é devido ao fármaco ou à situação terapêutica. É necessária a comparação dos efeitos de um fármaco e do placebo em grupos de pacientes segundo as regras da estatística, isto é, um *estudo controlado com placebo*. Em doenças graves, o grupo de comparação não pode receber o placebo, mas, sim, o melhor medicamento conhecido. Para ser aceito, o grupo que recebe o novo medicamento deve apresentar um resultado melhor do que o grupo-controle. Um *estudo prospectivo* é planejado previamente. (No estudo retrospectivo, a decisão de análise é feita somente depois de o tratamento ser concluído.) Os pacientes são agrupados ao acaso (*randomizados*) nos dois grupos: *placebo* ou *fármaco ativo*. No *ensaio duplo-cego*, nem o paciente nem o mé-

dico sabem quem recebe o fármaco ou o placebo. Por fim, em uma fase seguinte, pode haver troca de fármaco a placebo e vice-versa: a *experimentação cruzada*. Dessa forma, as comparações entre fármaco e placebo podem ser feitas não apenas entre dois grupos de pacientes, mas também dentro de cada grupo.

► **Homeopatia** (► Fig. 11.1B). É um método de tratamento alternativo desenvolvido por Samuel Hahnemann a partir de 1800 que ignora os avanços da medicina e das ciências naturais dos últimos 200 anos. Sua ideia era a seguinte: quando administrada em dosagem normal (alopática), uma “droga” (no sentido de medicamento) que produz um conjunto de efeitos poderia, se administrada em dosagem muito baixa, curar pacientes cujos sintomas da sua doença se assemelham a esse conjunto (**princípio do similar**). No organismo, moraria a força da autocura, que poderia ser ativada apropriadamente com a mínima dosagem da “droga”, levando ao autorrestabelecimento (cura). A atribuição do homeopata não é diagnosticar a causa da doença do seu paciente, mas encontrar a “droga” cujo “perfil de sintomas” apresenta a maior coincidência com os sinais e sintomas da doença apresentada pelo paciente (**diagnóstico farmacológico**). Isso exige um minucioso interrogatório das queixas do paciente. A “droga” escolhida sofre um processo de agitação “ritualizado” e acentuada diluição, em séries decimais (ou mesmo centesimais), denominada **potenciação** (= dinamização).

Não é possível demonstrar nenhuma ação ou efeito direto dos medicamentos homeopáticos nas funções corporais. A força sugestiva de um homeopata convincente certamente contribui para o “sucesso terapêutico”, mas também envolve o perigo de evitar ou retardar o uso da medicação alopática reconhecidamente eficaz e curável para o caso. Um exemplo drástico é o tratamento do carcinoma de mama com um extrato fortemente diluído de visgo (*Viscum album*).

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Farmacologia especial

Sistema nervoso simpático

No decorrer da evolução, foi necessário desenvolver um sistema de controle eficiente para coordenar entre si as funções dos órgãos individuais nas formas de vida de complexidade crescente e permitir uma rápida adaptação às condições ambientais em constante mudança. Esse sistema coordenador consiste no sistema nervoso central (SNC) com o encéfalo e a medula espinal, bem como duas vias independentes para comunicação com os órgãos periféricos, compreendendo os sistemas nervosos somático e autônomo. O **sistema nervoso somático** compreende os nervos da sensibilidade superficial e profunda, dos órgãos sensoriais e dos músculos esqueléticos e serve para perceber a situação do ambiente externo e adotar reações corporais apropriadas (se há uma ameaça → reação: luta ou fuga). O **sistema nervoso vegetativo**, juntamente com o sistema endócrino, controla o *meio interno*. Eles ajustam as funções dos órgãos internos às necessidades instantâneas do organismo. O controle neural permite adaptação rápida, enquanto o sistema endócrino prevê uma adaptação de longo prazo. A atividade do sistema nervoso vegetativo acontece, em grande parte, sem controle voluntário, isto é, funciona de modo independente (por isso também é denominado **sistema nervoso autônomo, SNA**). Seus componentes centrais estão no hipotálamo, no tronco cerebral e na medula espinal.

O SNA divide-se em **simpático** e **parassimpático** (p. 118). Ambos contêm em suas vias, junto com os nervos eferentes (que saem do SNC), nervos aferentes. Nos órgãos inervados pelo simpático e pelo parassimpático, as ativações de cada ramo provocam respostas geralmente opostas.

Em doenças (distúrbios das funções orgânicas), frequentemente procura-se influenciar a função do SNA com fármacos com a intenção de normalizar a função orgânica.

Os efeitos biológicos das substâncias capazes de inibir ou estimular os nervos simpáticos ou parassimpáticos podem ser facilmente deduzidos quando se sabe para qual finalidade servem as divisões simpática e parassimpática

(**respostas à ativação do simpático** ► Fig. 12.1A). Em termos simples, a ativação da divisão simpática pode ser considerada o meio pelo qual o organismo atinge um estado de capacidade de trabalho máximo, como o necessário em uma situação de luta ou fuga.

Em ambos os casos, há uma necessidade de vigorosa atividade da musculatura esquelética. Para assegurar um suprimento de oxigênio e nutrientes adequado, o fluxo sanguíneo deve aumentar no músculo esquelético; a frequência e a contratilidade cardíaca são aumentadas, resultando no bombeamento de um maior volume de sangue na circulação. A constrição dos vasos sanguíneos esplâncnicos desloca o sangue para o leito vascular nos músculos. Como a digestão de alimentos no trato gastrointestinal é dispensável e essencialmente contraproducente nessa situação, a propulsão do conteúdo intestinal diminui com a redução do peristaltismo e o estreitamento dos esfínteres. Contudo, para aumentar o aporte de nutrientes ao coração e à musculatura, o fígado e o tecido adiposo devem liberar glicose e ácidos graxos no sangue. Os brônquios dilatam para aumentar o volume respiratório e, assim, a captação de oxigênio para o sangue.

As glândulas sudoríparas também são inervadas por fibras simpáticas (mãos úmidas devidas à agitação); elas são, contudo, uma exceção com relação ao neurotransmissor (acetilcolina, p. 126).

As condições da vida atual da humanidade são diferentes das dos hominídeos ancestrais, mas as funções biológicas permaneceram as mesmas: indução do estado de capacidade máxima de trabalho pelo estresse, mas ausência de atividade muscular que consuma essa energia.

As múltiplas funções do sistema nervoso simpático são mediadas por diversos receptores situados nas membranas celulares das células-alvo. Esses receptores serão apresentados nas próximas páginas, mas, para facilitar a compreensão geral futura, já estão representados na ► Figura 12.1A em sua forma reduzida (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3).

A. Respostas à ativação do sistema nervoso simpático

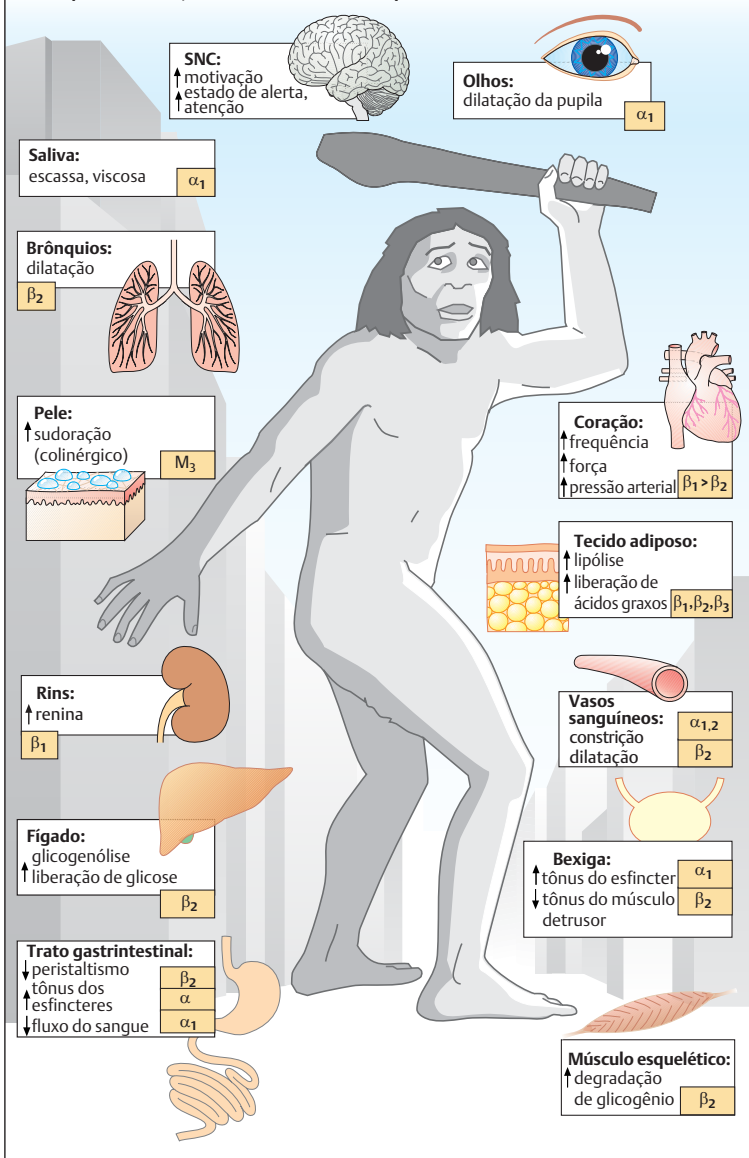


Figura 12.1

Estrutura do sistema nervoso simpático

Os neurônios eferentes simpáticos partem da medula espinal em direção à cadeia ganglionar paravertebral (conjunto de gânglios simpáticos paralelos à coluna vertebral). Esses gânglios representam o local de contato (sinapses) entre os neurônios provenientes da medula (primeiro neurônio ou **neurônio pré-ganglionar**) e a célula nervosa que transfere sua informação para a periferia do organismo (segundo neurônio ou **neurônio pós-ganglionar**, ► Fig. 12.2A). Na periferia do organismo, ela faz contato com as células do órgão-alvo na sinapse pós-ganglionar. Além disso, há neurônios pré-ganglionares que só fazem sinapse nos órgãos-alvo e outros que vão sem sinapse até a medula suprarrenal.

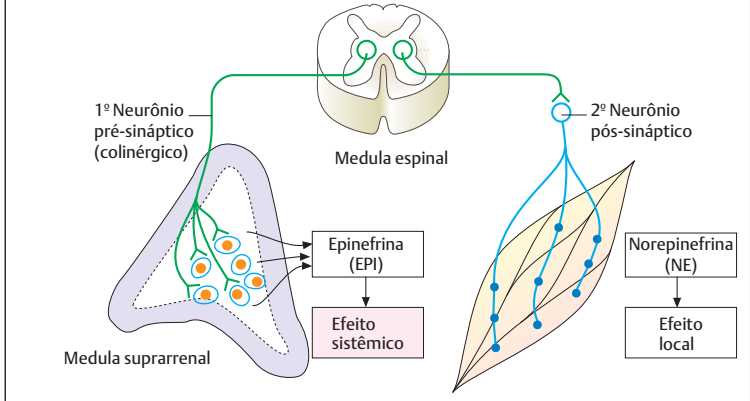
► **Neurotransmissores do sistema nervoso simpático.** Enquanto a acetilcolina (p. 120) é o neurotransmissor na sinapse ganglionar entre o primeiro e o segundo neurônios (princípio da transmissão colinérgica), a norepinefrina (NE, ou norepinefrina) exerce essa função nas sinapses do segundo neurônio (► Fig. 12.2A). Esse segundo neurônio não faz sinapse apenas com uma única célula do órgão efetor, mas se ramifica, e cada ramo faz contatos com diversas outras células. Nessas junções, os axônios formam engrossamentos (**varicosidades**) semelhantes às contas de um colar em cada contato do axônio com suas células-alvo. Assim, a excitação do neurônio ativa uma área mais ampla das células efetoras, ainda que a ação da NE liberada fique confinada à região de cada sinapse. A estimulação dos neurônios pré-ganglionares que inervam a medula suprarrenal causa a liberação de acetilcolina. Esta, por sua vez, promove a secreção de epinefrina (EPI, ou epinefrina), que se distribui aos tecidos corporais pelo sangue (hormônio, ► Fig. 12.2A).

Sinapse adrenérgica

No interior da varicosidade, a NE é armazenada em pequenas vesículas (grânulos com 0,05 a 0,2 μm de diâmetro) limitadas por membranas (► Fig. 12.2B). A NE resulta de uma síntese

enzimática gradual a partir do aminoácido tirosina, que se converte pela tirosina-hidroxilase em L-dopa (ver seção sobre Parkinson, p. 334). A L-dopa é descarboxilada pela descarboxilase de aminoácidos aromáticos (DCAA) em dopamina, que é captada para as vesículas de armazenamento pelo transportador vesicular de monoaminas (TVMA). Somente na vesícula, a dopamina é convertida em NE pela dopamina β -hidroxilase (DBH). Na medula suprarrenal (detalhe em B), a maior parte da NE é metilada enzimaticamente no citosol uma só etapa pela feniletanolamina-N-metiltransferase (PNMT), e forma-se a epinefrina. Quando estimulado eletricamente, o nervo simpático derrama o conteúdo de parte das vesículas no espaço extracelular. A NE liberada ativa os receptores adrenérgicos (nova nomenclatura: **"adrenoceptores"**) localizados na membrana das células efetoras (pós-sinapse) e na membrana pré-sináptica das varicosidades. A ativação dos receptores α_1 pré-sinápticos promove uma retroalimentação negativa da liberação de NE. O efeito da liberação de NE diminui rapidamente: cerca de 90% são transportados de volta para o citoplasma da varicosidade por um mecanismo de transporte específico (transportador de NE, TNE) e, então, para as vesículas de armazenamento pelo transportador vesicular (captação neuronal). O TNE pode ser inibido por antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de captação de NE (ISCNes) e cocaína. Além disso, a NE é captada por transportadores para dentro das células efetoras (transportador extraneuronal de monoaminas, TEM). Parte da NE captada é inativada por duas enzimas: a catecolamina-O-metiltransferase (COMT, presente no citoplasma das células efetoras), pela qual é convertida em normetanefrina, e a monoaminoxidase (MAO, presente nas mitocôndrias das células nervosas e efetoras), pela qual é convertida em ácido di-hidroxi mandélico.

Fora do sistema nervoso simpático, NE, EPI e seus receptores também estão presentes em neurônios do SNC, como, por exemplo, no *loco cerúleo*.

A. Epinefrina como hormônio e norepinefrina como neurotransmissor

B. Neurônio pós-sináptico do sistema nervoso simpático – norepinefrina

Varicosidade do nervo simpático

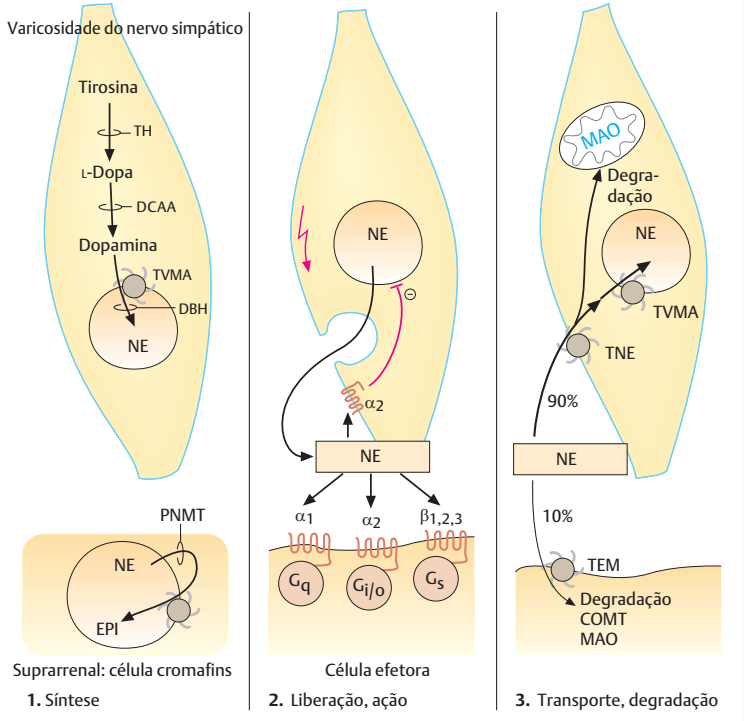


Figura 12.2

Subtipos de adrenoceptores e ações das catecolaminas

Os efeitos biológicos da EPI e da NE são mediados por diversos adrenoceptores (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 , β_2 , β_3). Até o presente, somente a classificação em α_1 , α_2 , β_1 e β_2 tem relevância terapêutica. Agonistas e antagonistas dos adrenoceptores podem ser empregados em diversas indicações.

Efeitos no músculo liso

Os efeitos da ativação dos adrenoceptores α e β nas células do músculo liso se devem a diferenças na transdução intracelular do sinal (► Fig. 12.3A). A estimulação do receptor α_1 por meio da proteína $G_{q/11}$ estimula a fosfolipase C com produção do mensageiro intracelular trifosfato de inositol (IP_3) e aumento da liberação intracelular de Ca^{2+} . Junto com a proteína calmodulina, o Ca^{2+} ativa a miosina cinase de cadeia leve, levando ao aumento do tônus, via fosforilação, da proteína contrátil miosina. Os adrenoceptores α_2 também podem provocar a contração das células do músculo liso pela ativação da fosfolipase C (PLC) por meio das unidades β_γ das proteínas G_i .

O AMPc inibe a ativação da miosina cinase de cadeia leve. Os receptores β_2 intermedeiam um aumento na produção de AMPc por meio das proteínas G estimulatórias (G_s). A consequente inibição da miosina cinase de cadeia leve leva ao relaxamento do músculo liso.

► **Vasoconstrição e vasodilatação.** A vasoconstrição induzida pela aplicação local dos simpaticomiméticos α é utilizada na adição de EPI aos anestésicos locais ou para descongestão nasal (nafazolina, oximetazolina, xilometazolina). Por via sistêmica, a EPI é utilizada para aumentar a pressão arterial no tratamento do choque anafilático e na reanimação cardíaca. Os antagonistas α_1 -adrenérgicos são úteis no tratamento da hipertensão essencial e na hipertrofia benigna da próstata.

► **Broncodilatação.** A broncodilatação mediada por adrenoceptores β_2 (p. ex., por meio de fenoterol, salbutamol e terbutalina) tem papel essencial no tratamento da asma brônquica e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC, p. 358). Com esse objetivo, os agonistas β_2 geralmente são administrados por inalação; são preferidos os fármacos de baixa biodisponibilidade oral (p. ex., fenoterol 2% e terbutalina 12%). No combate a broncospasmos agudos,

servem os fármacos de ação imediata e breve como o salbutamol ou o fenoterol. Para a prevenção, dispõe-se de β_2 -miméticos inalatórios de ação longa, como, por exemplo, o salmeterol e o formoterol (duração de ação de cerca de 12 horas), bem como o indacaterol, o olaterol e o vilanterol (ação de cerca de 24 horas).

► **Tocólise.** O efeito inibidor das contrações do útero dos agonistas β_2 , como o fenoterol, pode ser utilizado para prevenir o parto prematuro. Uma vasodilatação na gestante mediada por β_2 com ameaça de queda da pressão arterial resulta em taquicardia reflexa, que também se deve, em parte, à ação β_1 estimulante desses fármacos. A estimulação prolongada dos receptores β_2 pelos tocolíticos leva à diminuição do efeito (ver “dessensibilização de receptor”, p. 108) e à necessidade de aumentar a dosagem.

► **Bexiga hiperativa.** A ação inibitória resultante da ativação de receptores β_3 pelo mirabegrona pode ser utilizada nos casos de aumento do tônus da bexiga e de emissão involuntária de urina (incontinência urinária).

Efeitos cardíacos

Pela estimulação dos receptores β e, então, pela produção de AMPc, as catecolaminas aumentam todas as funções cardíacas: a frequência (efeito cronotrópico positivo), a força de contração (efeito inotrópico positivo), a velocidade de encurtamento do miócito, a velocidade de condução (efeito dromotrópico) e a excitabilidade (efeito batmotrópico). No tecido marca-passo, são ativados canais disparados por AMPc (“canais marca-passo”), a despolarização diastólica é acelerada, e o limiar de disparo do potencial de ação é alcançado mais rapidamente (► Fig. 12.3B). O AMPc ativa a proteína cinase A, que fosforila diversas proteínas transportadoras de Ca^{2+} . Dessa forma, a contração das células musculares cardíacas é acelerada conforme mais Ca^{2+} entra na célula a partir do espaço extracelular, através de canais de Ca^{2+} do tipo L, e mais Ca^{2+} é liberado do retículo sarcoplasmático (via receptores de rianodina, RRs). Um relaxamento mais rápido das células musculares cardíacas é efetuado pela fosforilação da troponina e do fosfolambano (diminui a inibição da Ca-ATPase). Em uma insuficiência cardíaca aguda, os simpaticomiméticos β podem ser utilizados por um curto período em uma situação de emergência, mas, na insuficiência crônica, eles não são indicados.

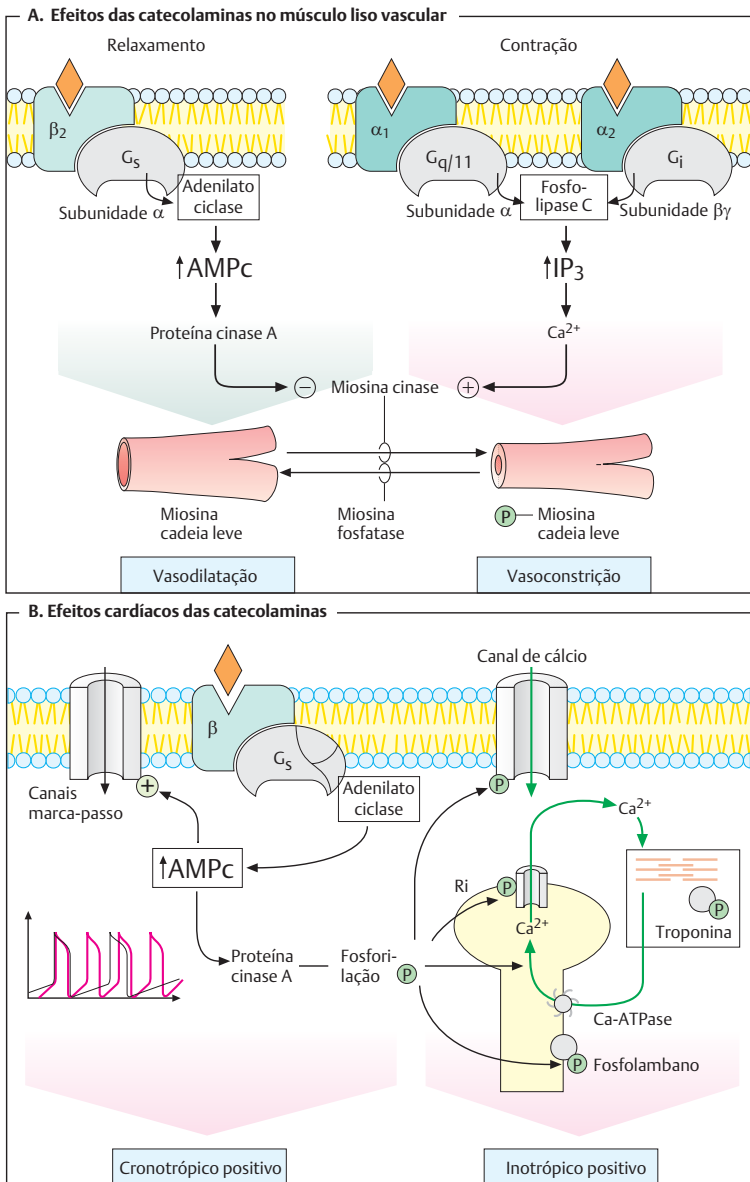


Figura 12.3

Efeitos metabólicos

Por meio dos receptores β_2 via AMPc, bem como pelos receptores α_1 via sinais $G_{q/11}$, aumenta a conversão de glicogênio em glicose (glicogenólise) no fígado e no músculo esquelético (► Fig. 12.4A). Do fígado, a glicose é liberada no sangue. No tecido adiposo, os triglicerídeos são hidrolisados em ácidos graxos (lipólise mediada por receptores β_3 com a colaboração de β_1 e β_2), que, então, entram na circulação.

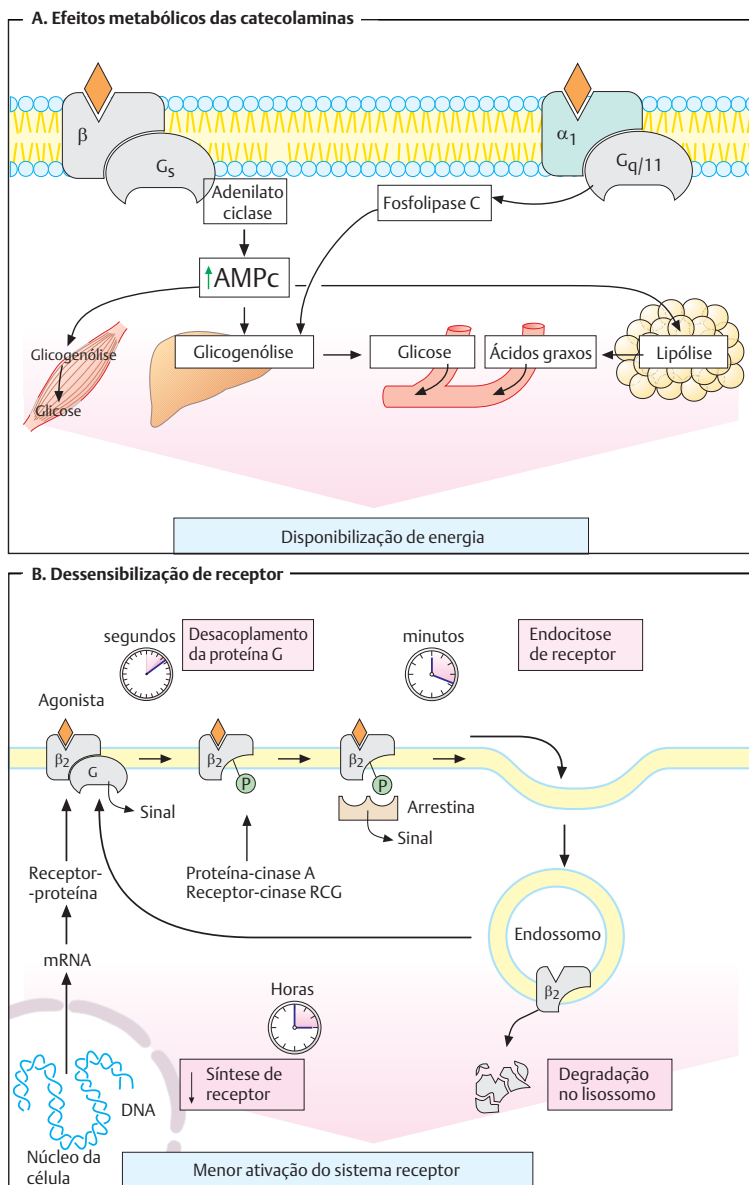
Dessensibilização dos receptores

Após uma prolongada estimulação por agonistas, são ativados processos celulares que causam uma desativação parcial ("dessensibilização") do sinal-receptor (► Fig. 12.4B). Poucos segundos após a ativação do receptor, são estimuladas cinases (p. ex., proteína cinase A, receptor-cinases acopladas à proteína G, RCG), as quais fosforilam domínios intracelulares do receptor e, assim, desacoplam o receptor da proteína G. Os receptores fosforilados são reconhecidos pela proteína adaptadora **arrestina**, que, por sua vez, em poucos minutos, inicia a endocitose dos receptores. Os receptores também podem ativar vias sinalizadoras intracelulares mediante a ativação da arrestina independente da estimulação da proteína G.

Foram identificados ligantes e fármacos que desativam proteína G ou arrestina seletivamente, mas o significado terapêutico desse efeito permanece desconhecido.

Pela endocitose, os receptores são removidos da superfície da célula e incorporados em endossomos, de onde eles podem ser transportados para lisossomos e destruídos ou retornar para a membrana plasmática ("reciclagem"), onde ficam disponíveis para nova transdução de sinal. Uma ativação prolongada do receptor (por horas) reduz a síntese de novas proteínas receptoras, atuando na transcrição, na estabilidade do RNA e na tradução.

Juntos, esses processos protegem a célula da superestimulação, embora reduzam o efeito de agonistas que são administrados como medicamentos. Pela aplicação prolongada ou repetida de agonistas, os efeitos esperados reduzem (taquifilaxia). Na infusão prolongada de β_2 -miméticos para inibir o parto prematuro, o efeito tocolítico diminui gradualmente. O aumento da dosagem só neutraliza esse fenômeno por um curto período, até o ponto em que a taquicardia crescente, por estimulação dos receptores β , impede aumentos adicionais da dosagem.



Relações estrutura-atividade dos simpaticomiméticos

► **Estrutura tridimensional dos adrenoceptores** (► Fig. 12.5A). Os adrenoceptores pertencem à classe dos receptores acoplados à proteína G, localizam-se na membrana celular e apresentam sete hélices transmembrana. Pela purificação e cristalização de β_2 -adrenoceptores, foi possível determinar a estrutura desses receptores pela primeira vez em 2007 (► Fig. 12.5A). Brian K. Kobilka e Robert J. Lefkowitz receberam o Prêmio Nobel de Química em 2012 pela elucidação da estrutura e da função dos adrenoceptores. Em analogia à rodopsina, os domínios transmembrana dos receptores (marrom-claro) ordenam-se em um círculo que, no centro, forma uma bolsa de ligação para os ligantes (epinefrina, branco). A EPI promove uma alteração na conformação dos receptores: na face interna da membrana, transfere-se para uma proteína G.

A EPI é reconhecida especificamente pelo receptor por meio de vários locais de interação (grupos OH-catecólicos; grupos OH- α ; grupo amina e anel aromático; ► Fig. 12.5B). Na ausência desses grupos de interação, diminui a afinidade pelo receptor. Algumas substâncias podem, apesar disso, ser reconhecidas e transportadas pelo sistema transportador do sistema adrenérgico, resultando em "simpaticomiméticos de ação indireta", como, por exemplo, a anfetamina (p. 112).

A EPI não permite ativar seletivamente um subtipo de receptores em particular devido à sua alta afinidade por todos os receptores α e β . Ela também é inadequada para administração oral por ser pouco absorvida e sofrer eliminação pré-sistêmica.

A catecolamina NE (catecol é o nome trivial para o-hidroxifenol) difere da EPI por sua alta afinidade pelos receptores α e baixa afinidade pelos receptores β_2 . Uma relação inversa ocorre com o isoproterenol (isoprenalina), fármaco sintético (► Fig. 12.5A):

Norepinefrina $\rightarrow \alpha, \beta_1$

Epinefrina $\rightarrow \alpha, \beta_1, \beta_2$

Isoproterenol $\rightarrow \beta_1, \beta_2$

O conhecimento da **relação estrutura-atividade** tem permitido a síntese de simpaticomiméticos que exibem elevado grau de seletividade de nos subtipos de adrenoceptores.

A estrutura comum de todos os **simpaticomiméticos de ação direta** (i.e., agonistas

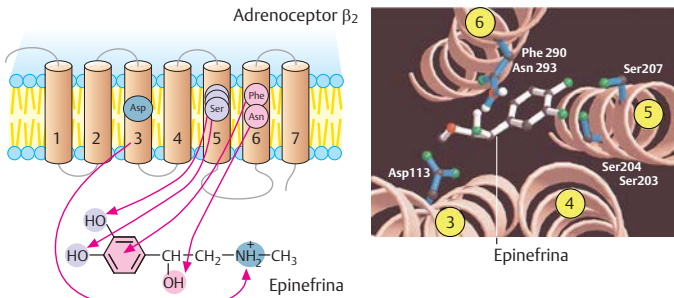
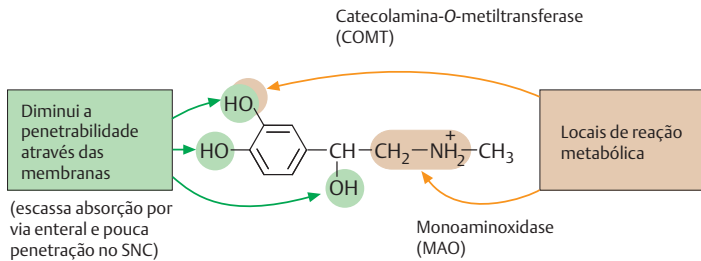
dos adrenoceptores) é a *feniletilamina*. O grupo *hidroxila na cadeia lateral* é necessário para a afinidade aos receptores α e β . A *substituição no nitrogênio* reduz a afinidade pelos receptores α e aumenta-a pelos receptores β , verificando-se que a afinidade ótima pelos receptores β é obtida com um grupo isopropila (isoprenalina = isopropilnorepinefrina [INE]). O aumento adicional desse substituinte favorece a afinidade nos receptores β_2 (p. ex., fenoterol, salbutamol). Os dois *grupos hidroxila* no núcleo aromático são necessários para a afinidade; a elevada atividade em receptores α está associada à presença dos grupos hidroxila nas posições 3 e 4. A afinidade pelos receptores β também está presente em derivados que apresentam grupos hidroxila nas posições 3 e 5 (oriprenalina, fenoterol, terbutalina).

Os grupos hidroxila das catecolaminas diminuem acentuadamente a sua lipofilicidade. No pH fisiológico, predomina a forma protonada do grupo amina. A remoção de um ou todos os grupos hidroxila aumenta a permeabilidade através das membranas (barreira intestino-sangue: absorção por uso oral; barreira hematoencefálica: efeitos no SNC); essa alteração estrutural, contudo, reduz a afinidade pelos receptores.

A ausência de uma ou ambas as hidroxilas aromáticas está associada a um aumento na **atividade simpaticomimética indireta** (p. 112), indicando a capacidade do fármaco de liberar NE dos seus estoques neuronais sem exercer ação agonista nos adrenoceptores por si.

Uma mudança na posição da hidroxila aromática (p. ex., oriprenalina, fenoterol ou terbutalina), ou sua substituição (p. ex., salbutamol), protege da inativação pela COMT. A introdução de um pequeno radical alquila no átomo de carbono adjacente ao grupo amina (efedrina, metanfetamina) impede a degradação pela MAO; a substituição do resíduo metila no grupo amina por substituintes maiores (p. ex., etila na etilefrina) dificulta a desaminação pela MAO.

Como as exigências estruturais para alta afinidade, por um lado, e para as características de uso oral, por outro, não se sobrepõem, a escolha do simpaticomimético é uma questão de conciliação. Se é desejada a alta afinidade da EPI, deve-se desistir da absorção pelo intestino. Se é desejada uma biodisponibilidade aceitável também por via oral, é preciso aceitar a perda da afinidade pelo receptor (etilefrina).

A. Interação entre a epinefrina e o adrenoceptor β_2 **B. Relação estrutura-atividade da epinefrina****C. Simpaticomiméticos diretos**

Seletividade dos simpaticomiméticos diretos pelos subtipos de receptores

α_1	α_2	β_1	β_2
Epinefrina			
Norepinefrina			
Dobutamina			
Fenilefrina		Fenoterol Salbutamol Terbutalina Salmeterol Formoterol Indacaterol	
Clonidina			
Brimonidina			
Nafazolina			
Oximetazolina			
Xilometazolina			

Figura 12.5

Simpaticomiméticos de ação indireta

O aumento da concentração de NE no espaço sináptico pode ser obtido por:

- Estímulo à liberação neuronal de NE (► Fig. 12.6A);
- Inibição da captação neuronal de NE (► Fig. 12.6A);
- Inibição da metabolização pela monoaminoxidase (MAO) ou pela catecol-O-metiltransferase (COMT) (► Fig. 12.6B).

Os derivados da NE sem os grupos catecol ou OH perdem a afinidade pelos adrenoreceptores, mas continuam sendo substratos dos transportadores da membrana plasmática (TNE) e das vesículas (TVMA). Esses fármacos são denominados **simpaticomiméticos indiretos** (SIs), em sentido estrito, pois podem liberar NE por mecanismos não exocitóticos e, assim, causar efeitos “indiretos” pós-sinápticos por meio dos adrenoreceptores (► Fig. 12.6A). Os SIs são captados para o axoplasma pelo transportador pré-sináptico da NE. No axoplasma, eles aumentam a concentração de NE por competir pela captação vesicular e pela biotransformação pela MAO. A fosforilação do grupo aminoterminal do TNE parece ser o requisito para a inversão dos transportadores e para a liberação não exocitótica da NE. A eficácia dos SIs diminui rapidamente (**taquifilaxia**).

A **efedrina** é um simpaticomimético direto e indireto que só é utilizado ainda como “antigripal” (► Fig. 12.6C). Os SIs como a **anfetamina** podem atravessar a barreira hematoencefálica e produzir uma sensação de bem-estar, aumentar a atividade física e o humor (euforia) e diminuir as sensações de fome e fadiga. Ao término do efeito, o usuário sente-se cansado e deprimido. Esses pós-efeitos são corresponsáveis pela solicitação de uma nova dose do fármaco (alto potencial de abuso). O efeito viciante da anfetamina é atribuído ao aumento de liberação de dopamina (DA) no SNC. Para evitar o mau uso, esses fármacos estão sujeitos a regulamentações governamentais.

Particularmente acentuados são os efeitos psicoestimulantes da droga “ecstasy”, que contém **metilendioxianfetamina** (MDMA), derivado que inibe a captação da NE, da DA e da serotonina (5-HT). Dosagens excessivas causam a morte por hipertermia extrema, convulsões, colapso circulatório e insuficiência renal.

Os **inibidores do transporte de NE** que não passam para o axoplasma, mas bloqueiam a captação de NE, são utilizados como antidepressivos (p.ex., desipramina e reboxetina).

O **metilfenidato** produz efeitos similares aos da anfetamina, bloqueando a captação de NE e 5-HT. É utilizado no tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) em crianças. Seu uso sofre críticas severas. Como alternativas para o tratamento do TDAH, dispõe-se de **modafinila** e **atomoxetina** (inibidores diretos do transportador de NE), bem como de dexanfetamina e lisdexanfetamina.

A **cocaína**, o primeiro anestésico local descoberto, ainda foi utilizada por muito tempo em oftalmologia. Ela inibe o transportador de NE, DA e 5-HT. Somente em concentrações elevadas ocorre o efeito anestésico local por bloqueio do canal de Na⁺. Atualmente, devido ao forte risco de dependência e vício, raramente é empregada para fins médicos, mas mantém um lugar especial no cenário dos entorpecentes.

Os **inibidores da MAO** bloqueiam a enzima, localizada na mitocôndria, que mantém baixa a concentração de NE no axoplasma. No SNC, a inibição da MAO afeta o armazenamento não apenas da NE, mas também da DA e da 5-HT, resultando em um aumento geral na atividade psicomotora e elevação do humor. A **moclobemida** é inibidor reversível da MAO-A e é utilizada como antidepressivo. O inibidor da MAO-B **selegilina** é utilizado no tratamento da doença de Parkinson. O **inibidor de COMT entacapona** também é utilizado contra a doença de Parkinson (p. 334).

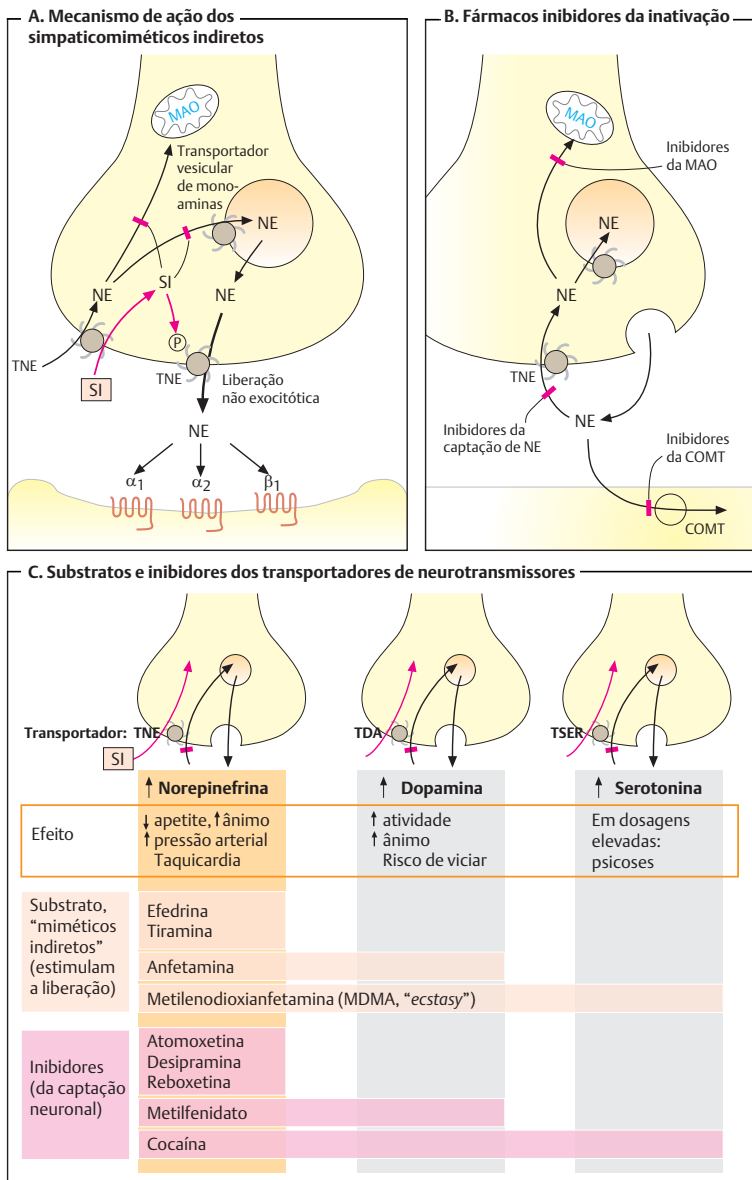


Figura 12.6

Agonistas e antagonistas do adrenoceptor α

A EPI e a NE aplicadas localmente causam vasoconstrição e prolongam, assim, o efeito do anestésico local injetado ao mesmo tempo: nesse caso, predomina a vasoconstrição via receptores α sobre a dilatação, que pode ser obtida pela estimulação dos receptores β . A seguir, são apresentados os fármacos que estimulam somente os adrenoceptores α .

Agonistas dos adrenoceptores α

A clonidina é um agonista α_2 que atravessa a barreira hematoencefálica devido à sua alta lipofilia (anel fenil com dois átomos de cloro) (► Fig. 12.7A). No tronco cerebral, a clonidina modula os sinais oriundos dos barorreceptores da artéria carótida e do arco carotídeo de modo que, quando a pressão arterial aumenta, a atividade do parassimpático é reforçada e o tônus simpático é reduzido. Além disso, pela ativação dos receptores α_2 pré-sinápticos periféricos, diminui a liberação de NE nos nervos simpáticos do coração e dos vasos sanguíneos. Assim, a clonidina é eficaz na redução da pressão arterial e da frequência cardíaca. Além do seu uso como anti-hipertensivo (em particular, na crise hipertensiva), a clonidina também serve para minimizar os sintomas vegetativos de abstinência no tratamento de viciados em ópio. A clonidina tem, ainda, um notável efeito sedativo e analgésico que pode ser utilizado após cirurgias. A sedação diminui a importância da clonidina no tratamento da hipertensão, sendo utilizado o agonista α_2 moxonidina, por ser menos sedativo. Os derivados da clonidina (apraclonidina e brimonidina) diminuem a pressão intraglobular no glaucoma (p. 346).

A dexmedetomidina (► Fig. 12.7A) é um agonista α_2 específico e lipofílico com bom acesso ao SNC após injeção IV. Em intensivismo, ela pode ser utilizada para sedação, bem como em intervenções diagnósticas quando ainda é permitido despertar o paciente por estimulação verbal. Por inibição central do simpático, a dexmedetomidina pode causar hipotensão e bradicardia.

Os α -simpaticomiméticos que têm menor acesso ao SNC, como, por exemplo, fenilefrina (α_1), xilometazolina (α_1 e α_2) e oximetazolina (α_1 e α_2), podem ser utilizados como vasoconstritores **locais** para descongestão da mucosa nasal, de resfriados ou conjuntival nas irritações inflamatórias ou alérgicas (► Fig. 12.7B). Como consequência da hipóxia tecidual na mucosa nasal, pode ocorrer hiperemia reativa quando o efeito vasoconstritor desaparece, de modo que o paciente torna a aplicar o descongestionante. O uso crônico pode causar lesões irreversíveis na mucosa nasal. O limite do emprego de descongestionante nasal deve ser de 7 a, no máximo, 14 dias.

Antagonistas dos adrenoceptores α

A ativação dos adrenoceptores α pela NE pode ser bloqueada pelos antagonistas α (α -simpaticolíticos) (► Fig. 12.7C). Essa propriedade é útil no tratamento da hipertensão e da hiperplasia prostática benigna. Os primeiros antagonistas disponíveis bloqueavam a ação da NE nos adrenoceptores α_1 pós-sinápticos e nos α_2 pré-sinápticos (são α -bloqueadores inespecíficos, p. ex., fenoxibenzamina e fentolamina).

A prazosina e os antagonistas de ação mais longa, doxazosina e terazosina, são utilizados como fármacos de segunda escolha no tratamento da hipertensão (eles não diminuem a mortalidade, p. 322). Em pacientes com **hiperplasia prostática benigna**, diminuem a urgência e a frequência da micção por bloquear os adrenoceptores α_1 no colo vesical e na próstata, o que facilita a micção. A alfuzosina e a tansulosina, bem como a silodosina de estrutura similar, têm maior afinidade pelos receptores α_{1A} na próstata e são licenciadas somente para uso contra a hiperplasia prostática. Seu efeito hipotensor parece menor do que o da doxazosina e da terazosina. O bloqueio dos receptores α_1 alivia os sintomas da doença, mas não impede o crescimento adicional da próstata. Para diminuir a progressão da hipertrofia, devem ser utilizados inibidores da 5 α -redutase (p. ex., finasterida, p. 246).

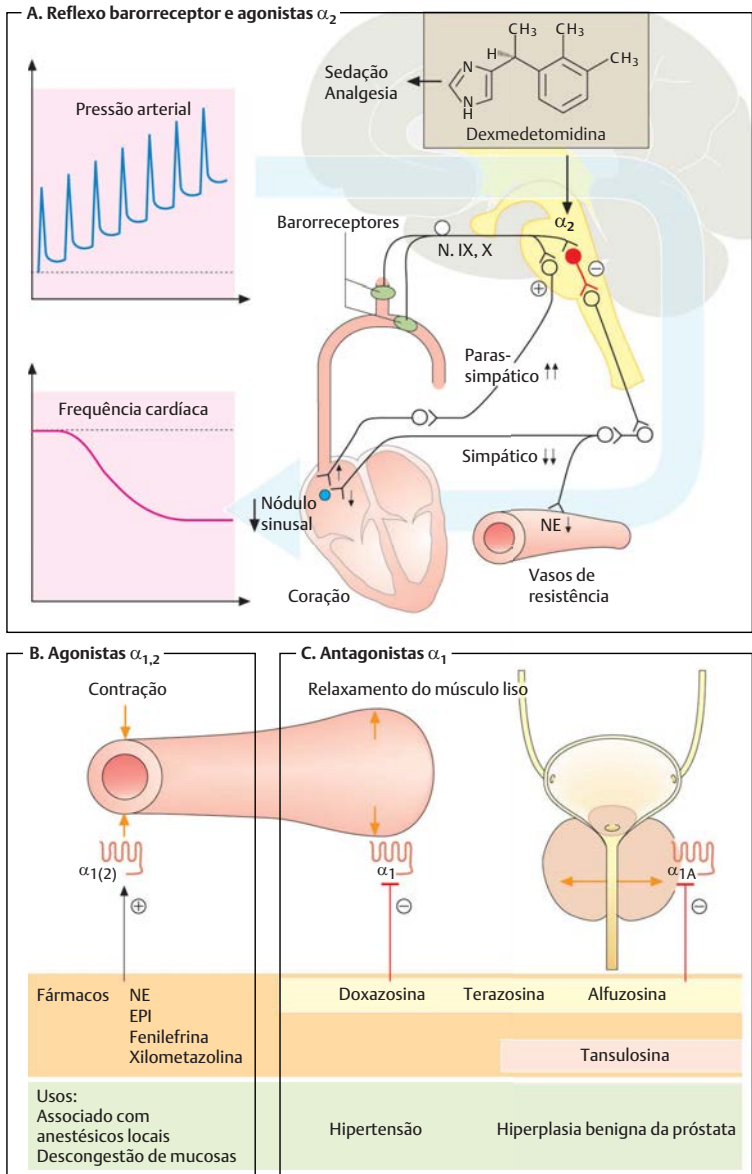


Figura 12.7

Antagonistas dos adrenoceptores β

Os antagonistas dos adrenoceptores β (" β -bloqueadores") bloqueiam as ações da NE e da EPI nos adrenoceptores β e não têm afinidade pelos receptores α . Eles apresentam, como estrutura básica comum, a cadeia lateral dos β -simpaticomiméticos (p. 110) e um substituinte aromático (► Fig. 12.8A). Em 1965, o propranolol foi o primeiro β -bloqueador introduzido na terapêutica. Atualmente, existem no comércio cerca de 25 β -bloqueadores quimicamente diferentes (preparados análogos). Segundo sua afinidade, os β -bloqueadores podem ser classificados em antagonistas não seletivos (bloqueiam β_1 e β_2 , p. ex., **propranolol**) e antagonistas β_1 seletivos (p. ex., **metoprolol**, **bisoprolol**, **nebivolol**, **atenolol**). O fator de seletividade β_1/β_2 para a maioria dos antagonistas " β_1 seletivos" varia entre 30 e 60, o que significa que os efeitos mediados por β_1 são inibidos por dosagens (ou concentrações) 30 a 60 vezes menores (curva verde em B) do que os efeitos mediados por β_2 (curva vermelha). Na ► Figura 12.8B, é apontado que, na concentração plasmática terapêutica de um antagonista β_1 , entre 50 e 90% dos receptores β_1 devem estar bloqueados para diminuir a frequência cardíaca de um paciente com doença coronariana. Com uma seletividade 30 vezes maior, nessa mesma concentração plasmática, já existem de 3 a 25% dos receptores β_2 bloqueados, o que pode causar efeitos adversos (ver adiante).

A maioria dos efeitos terapêuticos dos β -bloqueadores pode ser obtida com o bloqueio do receptor β_1 . Alguns β_1 -bloqueadores apresentam propriedades adicionais. O **carvedilol** também inibe receptores α_1 , e o **nebivolol** atua como vasodilatador mediante liberação de NO. Antigamente, os antagonistas parciais com atividade simpaticomimética intrínseca (ASI) tinham grande valor, mas atualmente a ASI é considerada uma característica negativa dos β -bloqueadores – pelo menos em relação ao tratamento da insuficiência cardíaca.




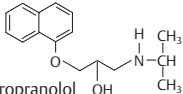
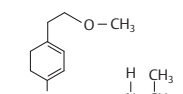
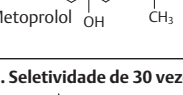

► **Efeitos terapêuticos** (► Fig. 12.8C). Os β -bloqueadores, ao bloquear os receptores

β_1 cardíacos, protegem o coração dos efeitos devastadores do oxigênio causados pela estimulação do simpático e, assim, o trabalho cardíaco aumenta de modo limitado acima dos níveis basais (o coração fica em "ponto morto"). Esse efeito é utilizado na **doença coronariana** para evitar a sobrecarga cardíaca que poderia provocar uma crise de angina de peito. Os β -bloqueadores também servem para diminuir a frequência cardíaca nos **distúrbios de ritmo** e proteger o **coração insuficiente** contra uma estimulação simpática excessiva. Na **hipertensão essencial**, diversos efeitos dos β -bloqueadores contribuem na redução da pressão arterial: além da diminuição da frequência e da força de contração cardíaca, eles diminuem o tônus simpático central e diminuem a liberação de renina mediada pelos receptores β_1 .

Os β -bloqueadores também são utilizados no tratamento do **glaucoma** (p. ex., timolol, que reduz a produção de humor aquoso), na **prevenção da cefaleia** (enxaqueca) e na **hipertensão** (sensibilização do miocárdio a NE e EPI). A maioria desses efeitos terapêuticos são obtidos por meio dos receptores β_1 . No tratamento do **tremor** essencial, é provável que o bloqueio dos receptores β_2 desempenhe o principal papel.

► **Efeitos indesejados** (► Fig. 12.8C). Devem-se principalmente ao bloqueio dos receptores β_2 . Em pacientes com asma ou DPOC, o bloqueio β_2 pode causar constrição brônquial com grave dificuldade respiratória (são contraindicados). Em diabéticos sob tratamento com β -bloqueadores, os sintomas de alerta da hipoglicemia (taquicardia e tremores) podem ser mascarados, e a disponibilização de glicose pelo fígado, por meio da EPI, é retardada. Além disso, o bloqueio dos receptores β vasculares provoca mãos e pés frios, bem como distúrbios de vascularização. Os efeitos indesejados devidos ao bloqueio dos receptores β_1 são bradicardia, hipotensão e bloqueio AV. Além disso, os β -bloqueadores podem causar cefaleia, depressão e distúrbios de ereção.

A. Seletividade de alguns β -bloqueadores pelos receptores

Subtipo de receptor	β_1 	β_2 	α_1 
 Propranolol			
 Carvedilol			
 Metoprolol Bisoprolol Atenolol			
 Nebivolol			

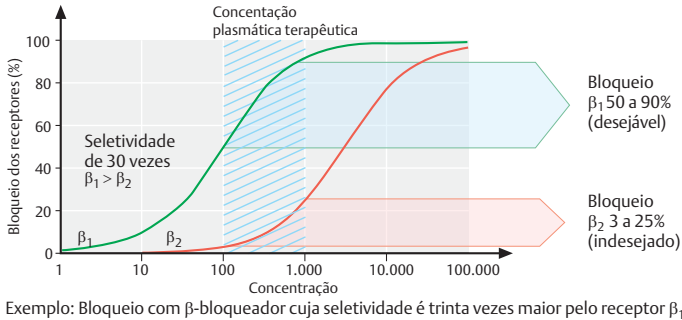
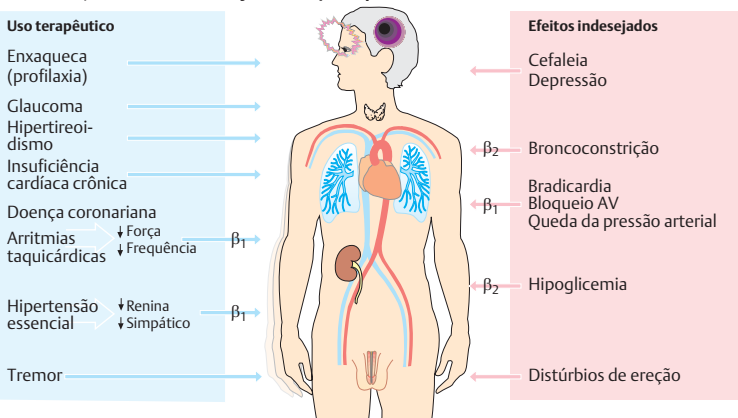
B. Seletividade de 30 vezes**C. Indicações e efeitos indesejados dos β -bloqueadores**

Figura 12.8

Sistema nervoso parassimpático

► **Respostas à ativação do sistema nervoso parassimpático.** O sistema nervoso parassimpático regula processos relacionados à assimilação de energia (consumo de alimento, digestão, absorção) e seu armazenamento. Esses processos operam com o organismo em repouso, sendo suficientes um pequeno volume respiratório (brônquios em repouso) e uma baixa atividade cardíaca. A secreção salivar e dos líquidos intestinais servem para a digestão dos alimentos; o transporte do conteúdo intestinal acelera em virtude do aumento do peristaltismo e da diminuição do tônus dos esfíncteres. Para esvaziar a bexiga (micção), ocorre aumento da tensão da parede pela ativação do músculo detrusor e relaxamento do tônus do esfíncter. A ativação das fibras parassimpáticas oculares (ver a seguir) resulta em constrição da pupila e aumento da convexidade do cristalino, de modo que objetos próximos são vistos com maior nitidez (acomodação).

► **Estrutura do sistema nervoso parassimpático.** Os corpos celulares dos neurônios parassimpáticos pré-ganglionares estão localizados no tronco cerebral e na medula espinal sacral. A saída do parassimpático do tronco cerebral ocorre:

- Com o terceiro par de nervos cranianos (nervo oculomotor) para o gânglio ciliar (inervação parassimpática do olho);

- Com o sétimo par de nervos cranianos (nervo facial) para os gânglios pterigopalatino e submaxilar (inervação para as glândulas lacrimais e salivares);
- Com o nono par de nervos cranianos (nervo glossofaríngeo) para o gânglio ótico (inervação da glândula parótida); e
- Com o décimo par de nervos cranianos (nervo vago) para os órgãos torácicos e abdominais (as sinapses ocorrem em gânglios intramurais nos órgãos-alvo).

Cerca de 75% de todas as fibras parassimpáticas estão contidas no nervo vago. Os neurônios da divisão sacral inervam o colo distal, o reto, a bexiga, os ureteres distais e os órgãos genitais externos.

► Neurotransmissor acetilcolina (ACh).

A ACh atua como mediador nos terminais de todas as fibras parassimpáticas pós-ganglionares, além de cumprir seu papel como neurotransmissor nas sinapses ganglionares das divisões simpática e parassimpática e na placa motora dos músculos estriados (p. 190). Diferentes tipos de receptores estão presentes nessas junções sinápticas.

Os receptores colinérgicos muscarínicos podem ser subdivididos em cinco subtipos (M_1 , a M_5), mas que, até o momento, são pouco influenciáveis de modo seletivo farmacologicamente.

Tabela 13.1 Receptores de acetilcolina

Localização dos receptores	Agonista	Antagonista	Tipo de receptor
Células inervadas pelo neurônio pós-ganglionar parassimpático; p. ex., músculo liso, glândulas	ACh, muscarina	Atropina	Colinoceptor muscarínico, receptor acoplado à proteína G
Corpo celular dos neurônios pós-ganglionares nos gânglios do simpático e do parassimpático	ACh, nicotina	Trimetafana	Tipo ganglionar
Placa motora na musculatura esquelética	ACh, nicotina	d-Tubocurarina	Colinoceptor nicotínico, canal iônico disparado por ligante Tipo de músculo

A. Respostas da estimulação do sistema nervoso parassimpático

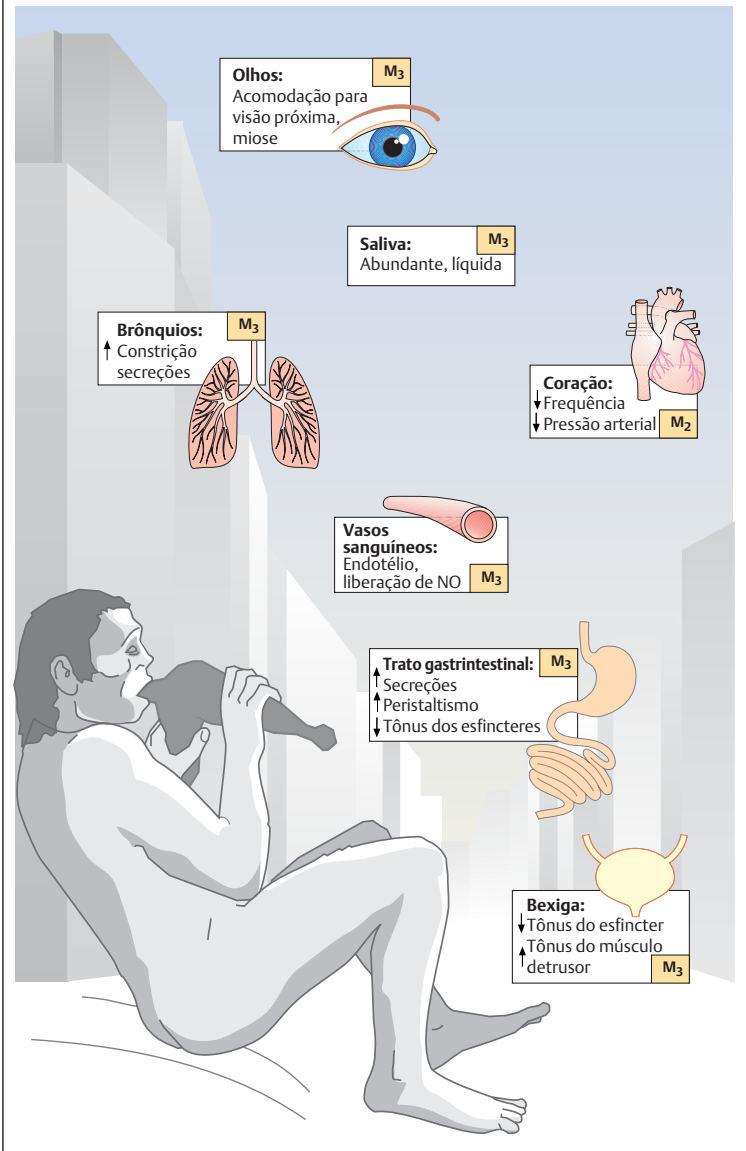


Figura 13.1

Sinapse colinérgica

A **acetilcolina** é o neurotransmissor nas sinapses pós-ganglionares dos nervos parassimpáticos. Ela está armazenada em alta concentração nas vesículas densamente presentes no axoplasma do terminal pré-sináptico. A ACh é formada a partir de **colina** e acetato ativado (**acetilcoenzima A**) sob ação da enzima **colina-acetiltransferase**. A colina, muito polar, é captada para o axoplasma por um sistema de transporte específico. O mecanismo de liberação da ACh não é conhecido em detalhes. As vesículas estão ancoradas no citoesqueleto por meio da proteína sinapsina, o que permite sua concentração próxima da membrana pré-sináptica, mas impede sua fusão com ela. Durante a estimulação do axônio, a concentração axoplasmática de Ca^{2+} aumenta, as proteínas cinases são estimuladas e ocorre a fosforilação da sinapsina. Como resultado, as vesículas desligam-se dos locais de ancoragem, permitindo sua fusão com a membrana pré-sináptica. Com a fusão, derramam seu conteúdo na fenda sináptica. A ACh rapidamente se difunde através da fenda sináptica (a molécula de ACh tem cerca de 0,5 nm de comprimento; a fenda sináptica tem 20 a 30 nm). Na membrana pós-sináptica, ou seja, na membrana da célula efetora, a ACh reage com seus **receptores**. Como esses receptores também podem ser ativados pelo alcaloide muscarina, são denominados **receptores ACh muscarínicos (M)**. Em contrapartida a estes, a ação da ACh nos receptores dos gânglios e na placa motora (p. 190) é imitada pela nicotina, e, assim, eles são denominados **receptores ACh nicotínicos (N)**.

A ACh liberada na fenda sináptica é rapidamente hidrolisada por uma **acetilcolinesterase**

específica local, ancorada na lâmina basal das fibras musculares da placa motora e, em outras sinapses, associada à membrana pós-sináptica. Ela também é hidrolisada (e, assim, completamente inativada) pela colinesterase sérica, uma enzima solúvel menos específica presente no soro e no líquido intersticial.

Os **receptores ACh-M** podem ser divididos em cinco subtipos de acordo com a estrutura molecular, o modo de transdução do sinal e a afinidade por diferentes ligantes. Serão apresentados os subtipos de receptores M_1 , M_2 e M_3 . Os receptores M_1 estão presentes nas células nervosas, particularmente no *cérebro*. Por meio de receptores M_2 , são intermediados os efeitos da ACh no *coração*: a abertura dos canais de K^+ retarda a despolarização diastólica e *reduz a frequência cardíaca*. Os receptores M_3 têm um papel na regulação do tônus do *músculo liso*, por exemplo, no intestino e nos brônquios, onde sua ativação causa estimulação da fosfolipase C, despolarização da membrana e *aumento do tônus muscular*. Os receptores M_3 também estão presentes nas *células glandulares*, cuja atividade secretora aumenta, também devido à estimulação da fosfolipase C. No *tecido cerebral*, foram identificados os diversos subtipos de receptores muscarínicos, os quais estão envolvidos na regulação de inúmeras funções: *excitabilidade cortical, memória, aprendizado, processamento da dor e controle da atividade do tronco cerebral*.

A ativação dos receptores M_3 na *endotélio dos vasos sanguíneos* pode liberar óxido nítrico (NO), o que, indiretamente, causa vasodilatação (p. 138).

A. Acetilcolina: liberação, efeitos e inativação

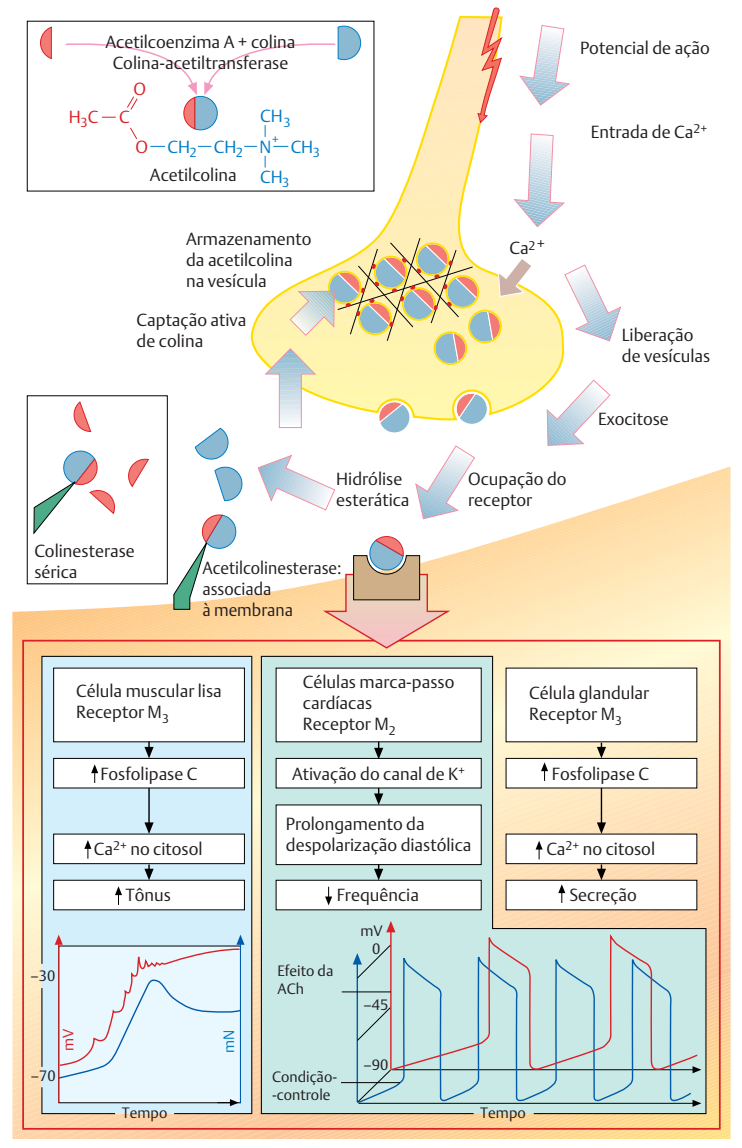


Figura 13.2

Parassimpaticomiméticos

A acetilcolina (ACh) não é terapeuticamente utilizável por ser rapidamente inativada pela acetilcolinesterase (AChE); sua ação pode, contudo, ser imitada com outros fármacos: os parassimpaticomiméticos diretos e indiretos.

► **Parassimpaticomiméticos diretos.** O éster da colina e do ácido carbâmico, o *carbacol*, estimula os receptores muscarínicos (parassimpaticomimético direto) e não é hidrolisado pela AChE. O *carbacol* pode, assim, agir no olho (glaucoma) em aplicação tópica. A administração sistêmica não é mais realizada devido à sua falta de especificidade.

Os alcaloides *pilocarpina* (do *Pilocarpus jaborandi*) e *arecolina* (da *Areca catechu*, noz-de-betel) atuam como parassimpaticomiméticos de ação direta. Como aminas terciárias, também exercem efeitos no SNC. Os efeitos centrais dos fármacos do tipo muscarínico consistem em uma leve e agradável atividade estimulante que provavelmente é o efeito desejado ao mascar as nozes-de-betel, hábito generalizado no sul da Ásia. Desse grupo, apenas a *pilocarpina* tem uso terapêutico e restrito à aplicação local no olho para o tratamento do glaucoma (p. 346).

► **Parassimpaticomiméticos indiretos.** Inibem a AChE e aumentam a concentração de ACh nos receptores das sinapses colinérgicas. Essa ação é evidente em todas as sinapses em que a ACh é o neurotransmissor. Quimicamente, esses fármacos são ésteres do ácido carbâmico (**carbamatos** como *fisostigmina* e *neostigmina*) ou do ácido fosfórico (**organofosforados** como o *paraoxon* = E600, que resulta da *nitroestigmina* = *paration* = E605, seu profármaco).

Os membros dos dois grupos reagem com a ACh com a AChE. Os ésteres são hidrolisados ao formar um complexo com a enzima. A etapa limitante da velocidade na hidrólise da ACh é a

desacetilação da enzima, que demora poucos milissegundos, permitindo alta rotatividade e elevada atividade da AChE. A **descarbaminolização** da enzima necessária para a hidrólise de um carbamato demora horas. A enzima permanece bloqueada por um longo período. A separação do resíduo fosfato, isto é, a **desfosforilação** da enzima, é praticamente impossível, e, nesse caso, o bloqueio da enzima é irreversível.

► **Usos.** O carbamato quaternário *neostigmina* não é mais utilizado como parassimpaticomimético indireto, mas para superar a deficiência relativa de ACh na placa motora na miastenia grave ou para reverter o bloqueio neuromuscular (p. 194) causado pelos relaxantes musculares não despolarizantes (descurarização antes da interrupção da anestesia). A *piridostigmina* tem uso similar. O carbamato terciário *fisostigmina* pode ser utilizado como antídoto da *intoxicação por fármacos do tipo atropina*, pois tem acesso à AChE no cérebro. Os carbamatos e organofosforados são utilizados como inseticidas. Embora sejam tóxicos agudos para humanos, são mais rapidamente degradados depois de liberados no ambiente em comparação com o DDT.

Nos estágios iniciais da **doença de Alzheimer**, a administração de inibidores de AChE de ação central pode promover melhora transitória na função cognitiva e retardar a piora em alguns pacientes. Os fármacos adequados incluem **rivastigmina**, **donepezila** e **galantamina**, cujas dosagens devem ser aumentadas lentamente. Os efeitos adversos periféricos (por inibição da hidrólise da ACh) limitam o tratamento. A *donepezila* e a *galantamina* não são ésteres do ácido carbâmico e atuam por outro mecanismo molecular. Para a *galantamina*, também é atribuído um estímulo alostérico ao efeito da ACh nos colinoceptores nicotínicos.

A. Parassimpaticomiméticos diretos e indiretos

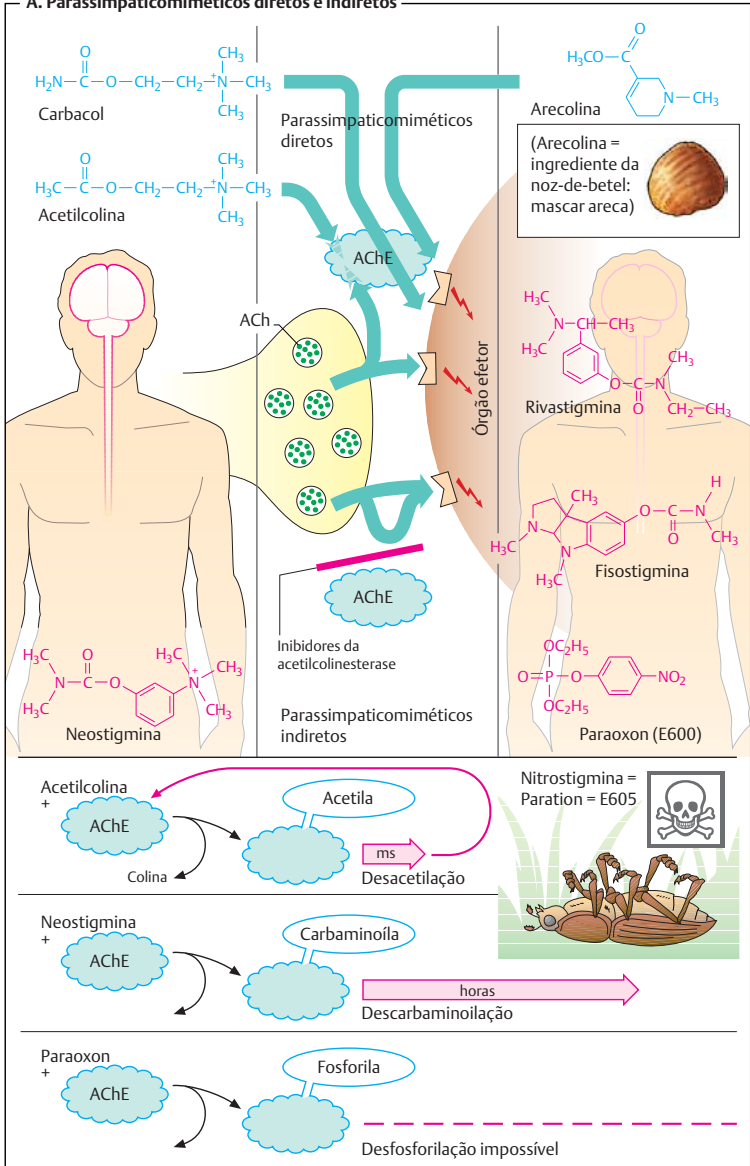


Figura 13.3

Parassimpaticolíticos

A estimulação do **sistema nervoso parassimpático** causa liberação de ACh nas sinapses que unem o neurônio pré-sináptico com o pós-sináptico. Os efeitos resultantes estão resumidos na ► Figura 13.4 (setas azuis). Com o emprego dos parassimpaticomiméticos (p. 122), alguns desses efeitos têm aplicação terapêutica.

Fármacos que atuam como antagonistas no receptor muscarínico são denominados **parassimpaticolíticos** ou **antagonistas do receptor muscarínico** (exemplo clássico: o alcaloide **atropina**; ações assinaladas em vermelho na ► Figura 13.4).

O uso terapêutico desses fármacos é dificultado por sua baixa seletividade. As possibilidades para uma ação localizada incluem:

- Aplicação local;
- Seleção de fármacos com penetrabilidade favorável;
- Administração de fármacos que possuem seletividade por subtipos de receptores.

Os parassimpaticolíticos podem ser utilizados em terapêutica para:

► **1. Inibição da secreção glandular.** *Inibição da secreção brônquica.* A **pré-medicação** com atropina antes da anestesia inalatória previne a provável hipersecreção de muco brônquico, o qual não pode ser expectorado ou tossido durante a anestesia.

A atropina apresenta aproximadamente a mesma afinidade por todos os subtipos de colinoceptores e, por isso, não tem especificidade por órgãos. A pirenzepina tem afinidade preferencial pelo subtipo M₁ e foi utilizada para inibir a produção de HCl na mucosa gástrica, mas essa conduta se revelou inadequada devido ao fato de a dosagem necessária de pirenzepina provocar excessivos efeitos atropínicos e, além disso, devido ao fato de haver meios farmacológicos melhores para diminuir a produção de HCl, como, por exemplo, os anti-histamínicos H₂ e os inibidores da bomba de prótons (p. 184).

► **2. Relaxamento da musculatura lisa.** Na **bronquite obstrutiva crônica**, a administra-

ção de parassimpaticolíticos por inalação é geralmente muito eficaz. O *ipratrópio* tem um efeito relativamente curto, sendo necessárias quatro aplicações de aerossol por dia. *Tiotrópio*, *acilidínio* e *umeclidínio* têm alta afinidade pelos receptores muscarínicos e fixam-se por um longo período aos receptores M₃. Por isso, só precisam ser aplicados uma vez ao dia (tiotrópio e umeclidínio) ou duas vezes (acilidínio). São eficazes na DPOC, mas não são indicados no tratamento da asma brônquica (embora possam ser úteis).

A N-butilescopolamina atua como espasmodolítico na **cólica biliar** ou **renal** (p. 144). Devido a seu nitrogênio quaternário, precisa ser administrada por via parenteral e não tem acesso ao SNC. A ação espasmodolítica é particularmente boa em virtude de suas ações adicionais de bloqueio ganglionar e de relaxamento muscular direto.

O *relaxamento do tônus do músculo esfíncter pupilar* e a dilatação pupilar pela administração local de tropicamida (**midríático**) permitem examinar o fundo do olho. Para uso diagnóstico, é suficiente uma dilatação de curta duração. O efeito desaparece rapidamente em comparação com o da aplicação local de atropina (que dura vários dias, p. 346).

Os antagonistas muscarínicos com seletividade pelo receptor M₃ podem ser úteis na **incontinência e urgência urinária** (espasmo dos músculos da bexiga). O tônus colinérgico do músculo detrusor da bexiga pode ser reduzido por *tolterodina*, *darifenacina*, *solifenacina* e *fesoterodina*. Devido à sua preferência pelos receptores M₃, os efeitos colaterais anticolinérgicos devem ser menores do que com antagonistas não seletivos. Deve-se distinguir a **incontinência urinária de esforço**, na qual o mecanismo de fechamento da bexiga é insuficiente em situações de aumento da pressão intra-abdominal (espirro, tosse). Nesse caso, a *duloxetine* deve aumentar o tônus do esfíncter por ação na medula sacral. Esse fármaco é um inibidor da captação de NE e 5-HT que também atua como antidepressivo (p. 228).

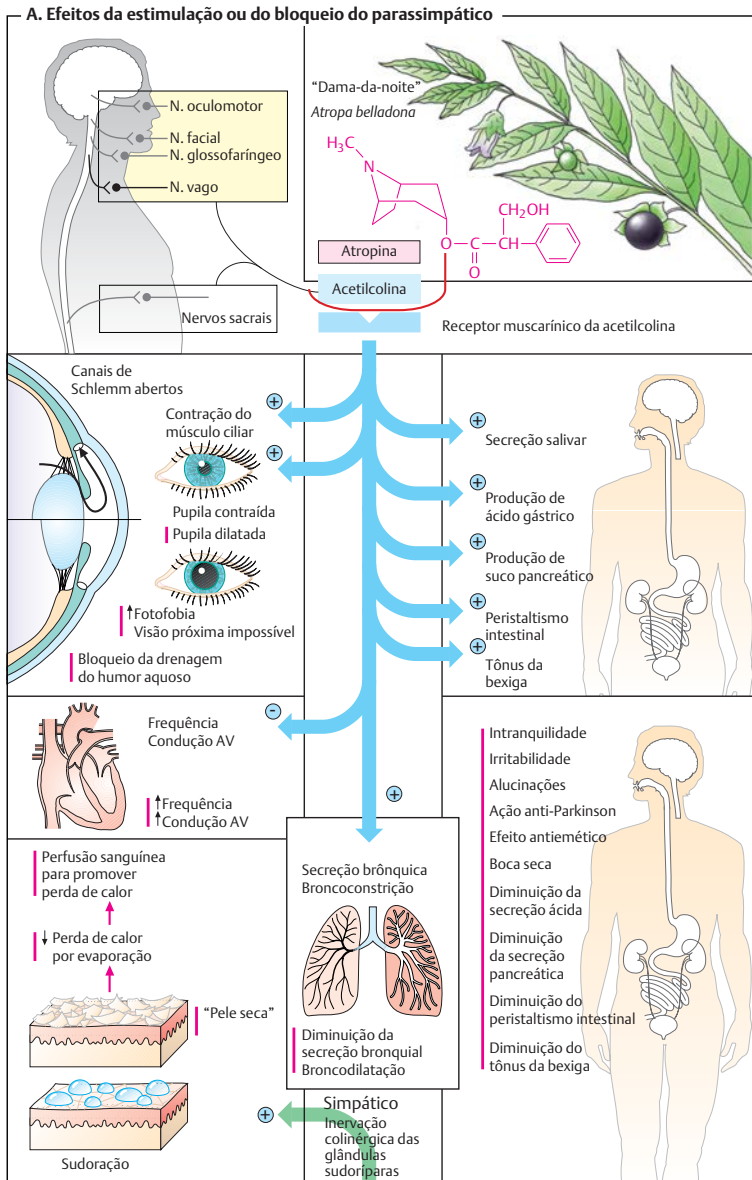


Figura 13.4

► **3. Cardioaceleração.** O ipratrópio é utilizado ocasionalmente na bradicardia e no bloqueio AV – para aumentar a *frequência cardíaca* e facilitar a *condução do impulso cardíaco*, respectivamente. Como amônio quaternário, não penetra no SNC, reduzindo o risco de distúrbios centrais, mas não os efeitos colaterais periféricos. Por isso, dá-se preferência ao marca-passo.

A atropina pode ser utilizada para prevenir a parada cardíaca reflexa resultante de estimulação do nervo vago como, p. ex., devido à indução anestésica, à lavagem gástrica ou a procedimentos endoscópicos.

► **4. Depressão do SNC.** A escopolamina é eficaz na *profilaxia da cinetose* (doença do movimento, enjoo do mar, p. 342); é utilizada principalmente como adesivo cutâneo. A escopolamina ($pK_a = 7,2$) atravessa a barreira hematoencefálica mais rapidamente do que a atropina ($pK_a = 9$), pois, no pH fisiológico, uma maior proporção está na forma neutra, que permeia as membranas.

Na excitação psicótica (agitação), pode-se obter *sedação* com a escopolamina. Ao contrário da atropina, a escopolamina produz um efeito calmante que também pode ser aproveitado na medicação pré-anestésica.

É possível obter *repressão dos sintomas* da doença de Parkinson relacionados à predominância da ACh no corpo estriado com, por exemplo, biperideno. Os anticolinérgicos utilizados como antiparkinsonianos (p. 334) atravessam facilmente a barreira hematoencefálica. Em dosagens igualmente eficazes no SNC, os efeitos periféricos são menos acentuados do que os da atropina, mas ainda são consideráveis.

► **Contra-indicações dos parassimpaticolíticos.** *Glaucoma de ângulo estreito:* ocorre aumento da pressão intraocular devido à dificuldade de drenagem do humor aquoso pelo relaxamento do músculo esfíncter da pupila.

Os *distúrbios na micção* agravam-se na hiperplasia de próstata devido à perda do controle parassimpático sobre a musculatura vesical.

► **Intoxicação por atropina.** A intoxicação por atropina, que raramente põe a vida em risco, caracteriza-se pelos seguintes efeitos centrais e periféricos:

Efeitos periféricos. Taquicardia, boca seca e aumento da temperatura corporal (hipertermia) em consequência da inibição da sudoração. A transmissão do estímulo nas glândulas sudoríparas é colinérgica, apesar de elas serem innervadas por fibras do simpático. Quando a sudoração é inibida, o organismo perde a capacidade de dissipar o calor metabólico pela evaporação do suor. Ocorre vasodilatação compensadora na pele (ruborização), permitindo dissipar o calor pelo aumento do fluxo sanguíneo cutâneo. A diminuição da atividade peristáltica do intestino leva à constipação.

Efeitos centrais. Intranquilidade motora que pode evoluir para agitação maníaca, distúrbios psíquicos, desorientação e alucinações (nome popular alemão para a principal planta que contém atropina: *Tollkirsche* → “cereja de louco”, beladona em português).

Os idosos são particularmente sensíveis, especialmente às manifestações do SNC. Nesse contexto, deve ser lembrada a variedade de fármacos que produzem efeitos do tipo atropina: antidepressivos tricíclicos, neurolépticos, anti-histamínicos, antiarrítmicos e anti-Parkinson.

O tratamento da intoxicação grave com atropina, além do tratamento sintomático e de medidas gerais (lavagem gástrica, resfriamento com água gelada), inclui a administração do parassimpaticomimético indireto fisostigmina (p. 122), que, ao contrário da neostigmina, alcança o SNC.

As intoxicações “por atropina” podem ocorrer, por exemplo, pela ingestão dos frutos semelhantes a cerejas da beladona (em crianças). Um quadro similar pode ser observado com a dosagem excessiva intencional, como tentativa de suicídio, de antidepressivos tricíclicos.

A. Usos terapêuticos dos parassimpaticolíticos

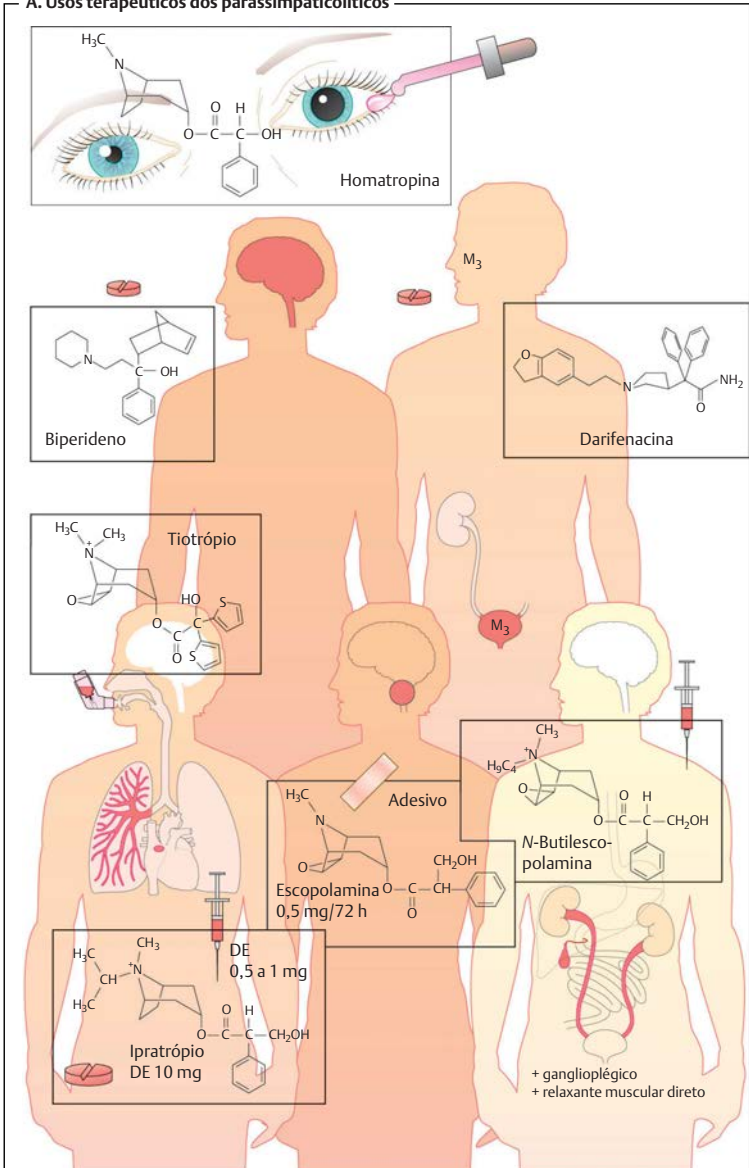


Figura 13.5

Dopamina

A dopamina (DA) é uma amina biogênica. *Aminas biogênicas* são substâncias produzidas no organismo por descarboxilação de aminoácidos. Além da DA, da NE e da EPI formadas a partir dela, esse grupo inclui várias outras moléculas mensageiras, como a histamina, a serotonina (5-HT) e o ácido γ -aminobutírico.

► **Ações da dopamina e implicações farmacológicas** (► Fig. 14.1A). A DA atua como neurotransmissor no SNC, mas os receptores de DA também estão presentes na periferia. A DA liberada do neurônio pode interagir com vários subtipos de receptores, todos acoplados à proteína G: a família dos receptores do tipo D_1 compreende os subtipos D_1 e D_5 , e a família dos receptores do tipo D_2 compreende os subtipos D_2 , D_3 e D_4 . Os subtipos diferem quanto às suas vias de transdução do sinal. Assim, a síntese de AMPc é estimulada pelos receptores do tipo D_1 e é inibida pelos do tipo D_2 .

A DA liberada pode ser reutilizada por captação neuronal (transportador A-específico, TDA) e rearmazenamento nas vesículas (transportador vesicular inespecífico de monoaminas, TVMA) ou pode ser catabolizada como as outras catecolaminas endógenas pelas enzimas MAO e COMT (p. 104).

Diversos fármacos são empregados terapêuticamente para influenciar a transmissão dopaminérgica.

► **Fármacos anti-Parkinsonianos.** Na Doença de Parkinson, degeneram-se os neurônios dopaminérgicos cujos axônios vão da substância negra para o corpo estriado. Para compensar a falta de DA, pode-se utilizar L-dopa como precursor de DA ou agonistas de receptores D_2 . Para mais informações, ver fármacos anti-Parkinsonianos (p. 334).

► **Inibidores de prolactina.** A DA liberada das células nervosas neurosecretores hipotalâmicas inibe a secreção de prolactina da adeno-hipófise (p. 236). A prolactina promove a produção de leite durante o período de lactação, além de inibir a secreção de gonadotrofina.

Os agonistas D_2 impedem a secreção de prolactina e podem ser utilizados no desmame e no tratamento da infertilidade feminina resultante de hiperprolactinemia.

Os agonistas D_2 diferem quanto à sua duração de ação e, assim, no intervalo de administração: por exemplo, bromocriptina, três vezes ao dia por via oral; quinagolida, uma vez ao dia; e cabergolina, uma ou duas vezes por semana.

► **Antieméticos.** A estimulação de receptores da DA na área postrema pode causar êmese. A área postrema situa-se no assoalho do quarto ventrículo e tem capilares livres de barreira hematoencefálica. Os antagonistas de receptor D_2 , como a metoclopramida e a domperidona, são utilizados como antieméticos (p. 342). Além do seu efeito na área postrema, eles promovem o esvaziamento gástrico para o intestino delgado.

► **Neurolépticos.** Diversos fármacos que alcançam o SNC e exercem um efeito terapêutico na esquizofrenia revelam propriedades antagonistas nos receptores D_2 , como os neurolépticos fenotiazinas e butirofenonas (p. 232), por exemplo.

► **A DA como fármaco terapêutico** (► Fig. 14.1B). Quando administrada por infusão, a DA causa dilatação das artérias mesentéricas e renais. Isso reduz a pós-carga cardíaca e aumenta o fluxo renal de sangue. Por isso, a DA é utilizada no tratamento do choque cardiogênico e no risco de insuficiência renal. Em maiores dosagens, a DA é capaz de ativar receptores β_1 e, em concentrações ainda maiores, os receptores α_1 . Em particular, a vasoconstrição mediada por receptores α pode ser terapêuticamente indesejável (simbolizada pelo sinal de advertência em vermelho).

A *apomorfina* é um agonista dopaminérgico com um diversificado padrão de uso: por via parenteral, é emética, embora não sem riscos (hipotensão, depressão respiratória); é utilizada para a eliminação de agentes tóxicos ingeridos por via oral; e é um fármaco de reserva para distúrbios motores acinéticos. Utilizada por via oral, é supostamente útil nas disfunções eréteis.

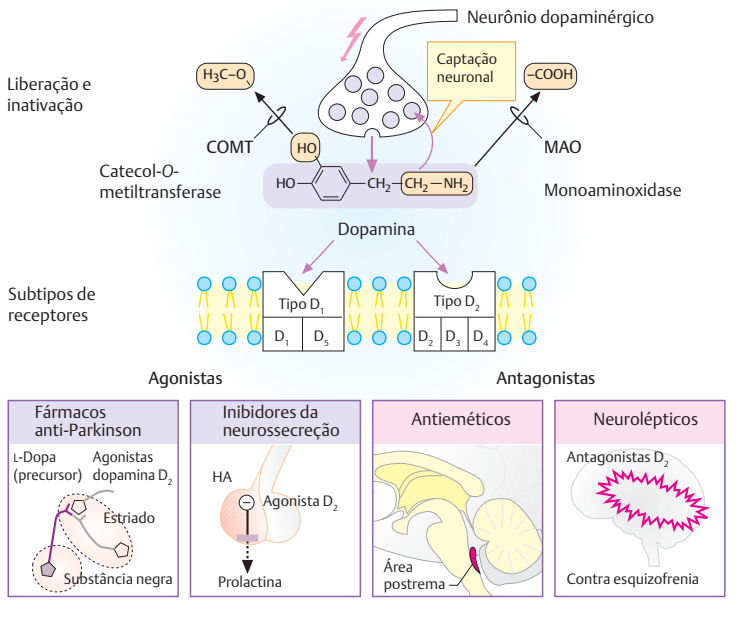
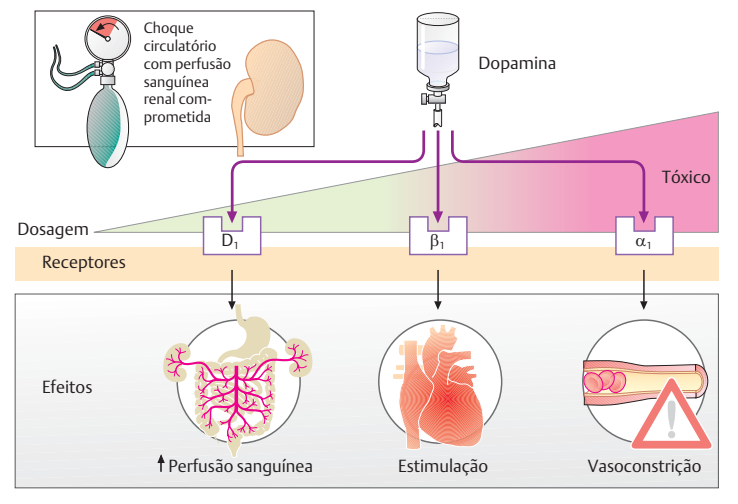
A. Ações da dopamina e sua influência farmacológica**B. Dopamina como agente terapêutico**

Figura 14.1

Histamina

Efeitos da histamina e suas propriedades farmacológicas

► **Funções.** No SNC, a histamina atua como **neurotransmissor**, promovendo, entre outros, o estado de alerta. Na mucosa gástrica, atua como **mediador** liberado das células enterocromafins (CECs) para estimular a secreção gástrica nas células parietais vizinhas (p. 184). A histamina armazenada nos mastócitos do sangue e dos tecidos também tem papel de mediadora nas reações alérgicas mediadas por IgE (p. 90). A histamina pode causar crise de asma brônquica por aumentar o tônus do músculo liso bronquial. Nos intestinos, promove o peristaltismo, o que pode causar diarreia nas alergias a alimentos. Nos vasos sanguíneos, a histamina aumenta a permeabilidade mediante indução da formação de fendas entre as células endoteliais das vênulas pós-capilares, permitindo a passagem de líquido ao tecido circunvizinho (p. ex., formação de pápulas). Os vasos sanguíneos são dilatados devido ao fato de a histamina induzir a liberação de óxido nítrico pelo endotélio (p. 138) e em virtude da ação vasodilatadora direta. Por efeitos em terminais nervosos sensíveis na pele, a histamina pode provocar prurido.

► **Receptores.** Os receptores da histamina são acoplados à proteína G. Os receptores H_1 e H_2 são alvos de substâncias com ações antagonistas. Os receptores H_3 localizados nas células nervosas podem inibir a liberação de diversos neurotransmissores, até mesmo a própria histamina. Foi descoberto posteriormente um subtipo adicional, o receptor H_4 , localizado em certas células inflamatórias.

► **Metabolismo.** As células que armazenam histamina produzem por descarboxilação do aminoácido histidina. A histamina liberada é degradada; não existe sistema de captação como para a NE, a DA e a serotonina.

É importante enfatizar que a histamina pode ser utilizada no tratamento da leucemia

mieloide aguda (por via parenteral junto com interleucina 2).

► **Antagonistas.** Os receptores H_1 e H_2 podem ser bloqueados por antagonistas seletivos.

► **Anti-histamínicos H_1 .** Os fármacos mais antigos desse grupo (*primeira geração*) são inespecíficos e também bloqueiam outros receptores – por exemplo, os colinoceptores muscarínicos. Esses fármacos são utilizados como antialérgicos (p. ex., bamipina, clemastina, dimetindeno); como antieméticos (p. ex., meclozina, dimenidrinato, p. 342); e como sedativos/hipnóticos (de venda livre, p. 344). A prometazina representa a transição aos psicofármacos do tipo dos neurolépticos fenotiazínicos (p. 232). Os efeitos indesejados são sedação (limitação da capacidade de dirigir) e efeitos do tipo atropina (p. ex., boca seca e constipação). Os novos fármacos (anti-histamínicos H_1 de *segunda geração*) não penetram no SNC e são praticamente isentos de efeitos sedativos. São transportados de volta para o sangue por uma glicoproteína-P localizada no endotélio da barreira hematoencefálica. Além disso, têm escassa atividade anticolinérgica. Os membros desse grupo são a cetirizina (um racemato) e seu enantiômero ativo levocetirizina, bem como a loratadina e seu metabólito ativo desloratadina e a terfenadina e seu metabólito ativo fexofenadina. Além disso, citam-se a bilastina, a ebastina, a mizolastina e a rupatadina.

► **Anti-histamínicos H_2 (p. 184).** Os anti-histamínicos H_2 inibem a secreção gástrica e podem ser úteis no tratamento de úlceras pépticas. O primeiro representante do grupo, a cimetidina, pode causar interações de fármacos devido à inibição das citocromoxidasas hepáticas. Nesse aspecto, os sucedâneos (p. ex., ranitidina) não causam tanta preocupação.

► **“Estabilizadores de mastócitos”.** O cromoglicato e a nedocromila inibem, por mecanismo ainda desconhecido, a liberação de histamina e outros mediadores pelos mastócitos durante reações alérgicas. Ambos são utilizados topicamente (p. 354).

A. Ações da histamina e suas influências farmacológicas

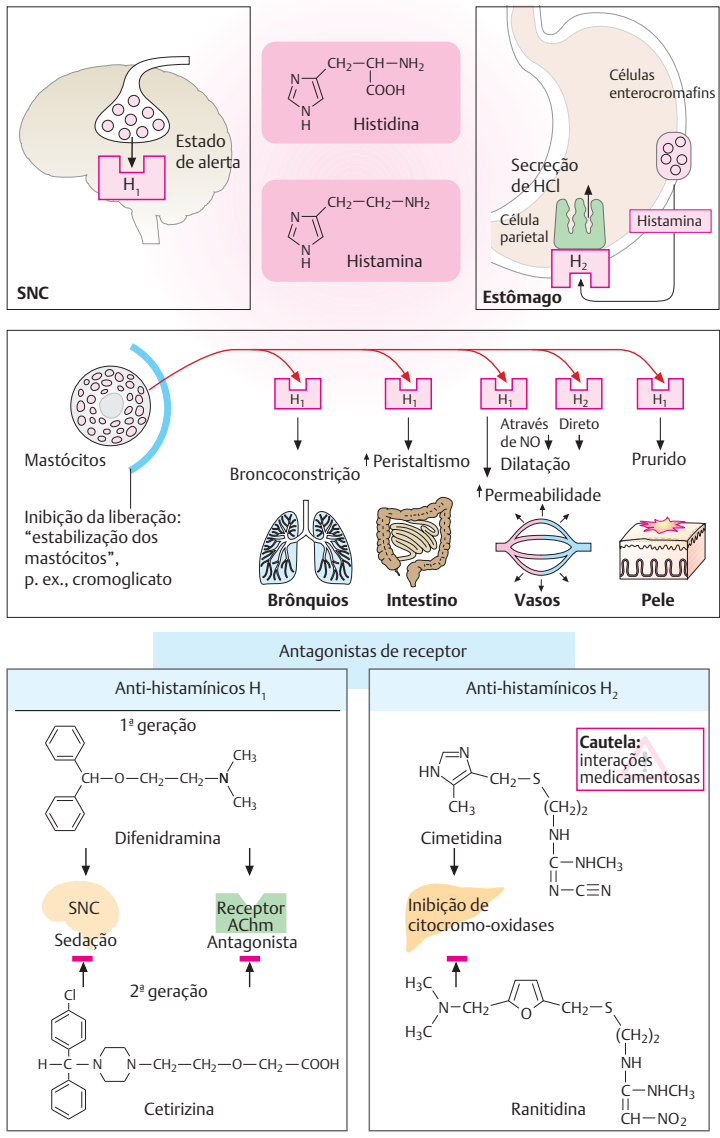


Figura 14.2

Serotonina

Incidências e funções

A serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) é sintetizada a partir do L-triptofano. Como **neurotransmissor no SNC**, a 5-HT participa de inúmeras funções centrais. Além disso, atua como **transmissor na periferia**. No *intestino*, é liberada (a) como neurotransmissor em neurônios do plexo mioentérico e (b) como hormônio local das células enterocromafins (CECs) do epitélio intestinal. Ela aumenta a propulsão aboral do intestino. As CECs também podem influenciar indiretamente funções centrais e circulatórias. Estimuladas por conteúdo intestinal tóxico ingerido por via oral (p. ex., citostáticos na quimioterapia anticâncer), as CECs induzem a *êmise* por liberar 5-HT que estimula terminações aferentes do nervo vago. Além disso, as plaquetas (trombócitos) atuam como “armazéns” de 5-HT, pois são incapazes de sintetizá-la. A 5-HT das *plaquetas* participa da formação de trombos e da coagulação do sangue. A musculatura lisa dos *vasos sanguíneos* responde à 5-HT por duas vias com efeitos opostos: nas células endoteliais intactas, ocorre liberação de mensageiros vasodilatadores (NO e prostaciclina) e, por ação direta, atua como vasoconstritor.

► **Receptores de serotonina.** O organismo dispõe de uma impressionante quantidade de subtipos de receptores de 5-HT. Os de maior relevância farmacoterapêutica são: 5-HT₁, 5-HT₂ – cada um com subtipos adicionais –, 5-HT₃ e 5-HT₄. A maioria deles é acoplada à proteína G. O subtipo 5-HT₃ é um canal catiônico não seletivo, um canal iônico ativado por ligante (p. 82).

► **Inativação.** De maneira semelhante às aminas biogênicas NE e DA, a 5-HT liberada dos neurônios é inativada sobretudo por captação neuronal por meio de transportadores de membrana específicos de 5-HT (TSERs). A captação para as vesículas de armazenamento ocorre por meio do transportador vesicular inespecífico de monoaminas (TVMA), ou a 5-HT pode ser degradada pela MAO.

Promotores de efeitos da serotonina

► **“Triptanos” contra ataques de enxaqueca (migrânea).** A *sumatriptana* foi o primeiro fármaco para o tratamento de enxaqueca (p. 340) com ação agonista nos receptores 5-HT_{1D} e 5-HT_{1B}. Ela promove constrição dos vasos cranianos provavelmente por meio de inibição da liberação de neuropeptídeos que induzem uma “inflamação neurogênica” ou por ação direta nos vasos. Pode ocorrer sensação de aperto no peito, o que sugere vasospasmo coronariano. O mecanismo revelou-se muito útil, e muitos outros triptanos foram introduzidos no mercado.

► **Antidepressivos.** Muitos representantes desse grupo atuam como inibidores da captação neuronal de 5-HT à semelhança dos bloqueadores de captação das aminas biogênicas (p. 228). A *fluoxetina* é o protótipo do subgrupo dos inibidores seletivos da captação da serotonina (ISCSs) (► Fig. 28.7).

► **Outros.** A *duloxetine*, um inibidor da captação neuronal de 5-HT e NE, foi introduzida no tratamento da incontinência urinária por esforço em mulheres e mais tarde também como antidepressivo. A prucaloprida estimula seletivamente os receptores do subtipo 5-HT₄, estimulando, assim, o peristaltismo intestinal, e serve como laxante.

O LSD e outros psicodélicos (psicotomiméticos), como a *mesalina* e a *psilocibina*, podem induzir estados de consciência alterada, alucinações e pânico, possivelmente por meio dos receptores 5-HT.

Inibidores dos efeitos da serotonina

► **“Setronas” contra êmise induzida por citostáticos.** A *ondansetrona* apresenta um potente efeito contra a êmise induzida por fármacos citostáticos. É um antagonista no receptor 5-HT₃, que se encontra na mucosa intestinal em fibras nervosas vagais aferentes e no cérebro, na área postrema. Nos dois locais, podem ser detectadas substâncias citotóxicas que deflagram náuseas e êmise. Os fármacos sucessores são a granisetrona e a palonosetrona, de longa duração.

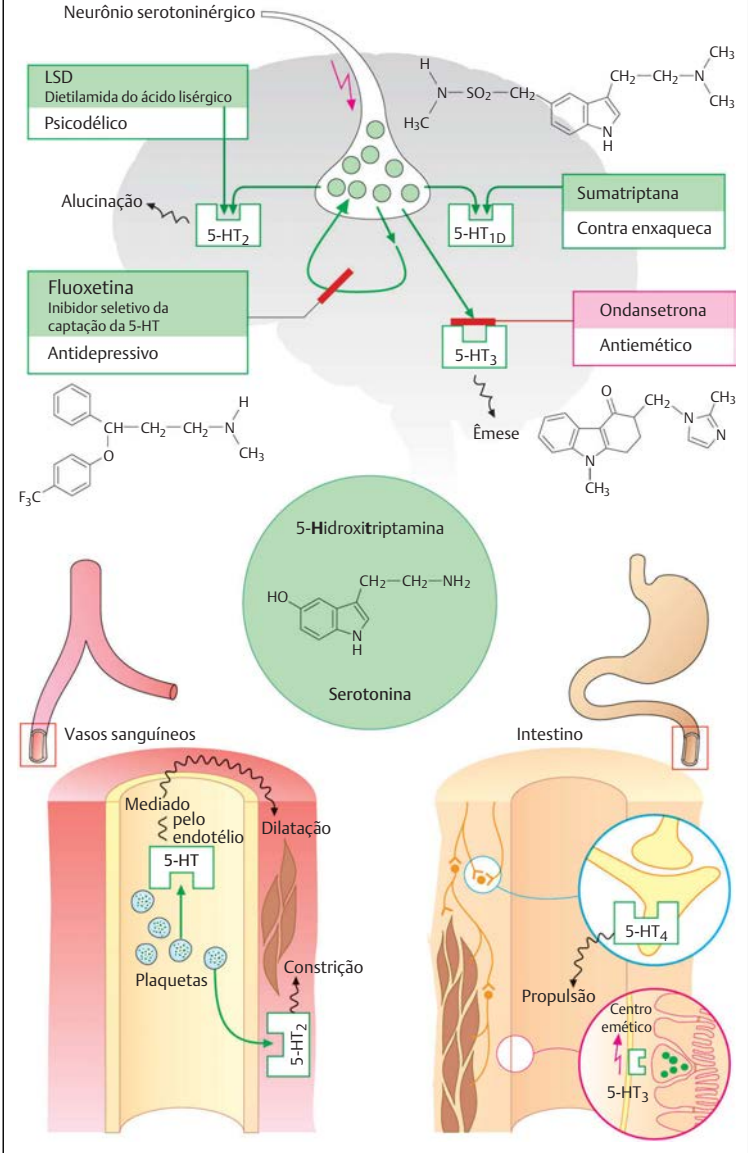
A. Ações da serotonina e suas influências farmacológicas

Figura 14.3

Substância P e aminoácidos

A **substância P (SP)** pertence às taquicinas, sendo um peptídeo com 11 aminoácidos que é armazenado em vesículas nos terminais de axônios. A SP liberada liga-se em receptores específicos denominados neurocininas (receptores NK) que são de três tipos, todos acoplados à proteína G.

A SP apresenta-se em diferentes locais no organismo (► Fig. 14.4A):

1. Na **parede intestinal**, existem neurônios peptidérgicos. A SP liberada aumenta o tônus do músculo liso e regula a secreção de muco.
2. Em **sistemas viscerais sensíveis**. Neurônios peptidérgicos vão da parede intestinal para o núcleo trato solitário, de onde as informações são repassadas para diversas áreas cerebrais: corpo estriado, hipotálamo, centro emético.
3. Nos **neurônios nociceptivos** dos gânglios sensoriais. Por estimulação, ocorre liberação de SP (a) como neurotransmissor dos axônios no corno posterior da medula com ação excitatória no neurônio seguinte (trato anterolateral = transmissão de dor); e (b) nas terminações nociceptivas da periferia, tendo como consequência a vasodilatação local até inflamação neurogênica.

Até o momento, ainda é limitado atuar em receptores NK por meio de fármacos. O receptor NK₁, que provoca êmese pela estimulação da SP no centro emético, pode ser bloqueado seletivamente com **aprepitanto**. Esse efeito antagonista é particularmente ativo quando a êmese é causada pelo emprego de citostáticos (p. 342). Outras transmissões dependentes de SP, como a ativação do trato espinotalâmico, não são inibidas pelo aprepitanto: não apresentam efeito analgésico.

Apêndice: Um tipo de fibra nervosa peptidérgica somatossensível (não confundir com a citada anteriormente, visceral sensível) foi descrito recentemente. Nas terminações periféricas, elas têm receptores acoplados a canal iônico do

tipo PRT (potencial receptor transitório). O subtipo PRT1 (receptor vaniloide 1) é ativado por calor e também por componentes da pimenta e da páprica. Por esse motivo, os temperos picanos podem desencadear calor.

Aminoácidos

No SNC, há dois aminoácidos que afetam a transmissão do impulso entre dois neurônios: (1) o **ácido glutâmico** (glutamato) causa estimulação da membrana pós-sináptica e (2) o **ácido γ-aminobutírico** (GABA) inibe a transmissão.

O **glutamato** dispõe de diversos tipos de receptores (► Fig. 14.4B): três tipos são canais iônicos, denominados receptores NMDA, de cainato e AMPA.¹ A ligação do glutamato tem um efeito muito breve (na ordem de milissegundos). O glutamato é imediatamente captado pelo neurônio pré-sináptico e sobretudo pelos astrócitos vizinhos, após sua liberação. O glutamato é convertido em **glutamina** e, assim, inativado. Um quarto receptor de glutamato (receptor metabotropo) é acoplado à proteína G. Sua ocupação aumenta a concentração intracelular de IP₃ (efeito de longa duração).

O **GABA** inibe a transmissão neuronal (► Fig. 14.4C). Há dois receptores de GABA identificados: o receptor GABA_A com um poro iônico para o cloro e um receptor GABA_B acoplado à proteína G e que inibe a produção de AMP_c, aumenta a condutância ao K⁺ (hiperpolarização) e a diminuição da permeabilidade ao Ca²⁺. O GABA liberado é rapidamente removido da fenda sináptica por captação. Na medula espinal, a função do GABA é, em parte, substituída pela glicina. Um distúrbio desse sistema explica a intoxicação pela toxina tetânica e a ação convulsivante da estricnina.

O receptor GABA_A é importante para o tratamento medicamentoso devido ao fato de as benzodiazepinas (p. 222) influenciarem especificamente esse receptor como reforçadoras alostéricas da ação do GABA.

O receptor GABA_B é estimulado pelo **baclofeno**, que tem ação miotonolítica (p. 190).

¹NMDA, N-metil-D-aspartato; ácido cainico, análogo cíclico do ácido glutâmico; AMPA, ácido α-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico.

Vasodilatadores: aspectos gerais

O calibre dos vasos sanguíneos regula a distribuição de sangue na corrente circulatória. O diâmetro do leito venoso determina a oferta de sangue ao coração, isto é, o volume sistólico e o débito cardíaco por minuto (DCM). O diâmetro dos vasos arteriais determina a resistência periférica. O DCM e a resistência periférica são decisivos na manutenção da pressão arterial (p. 322).

Na ► Figura 15.1A, são apresentados os vasodilatadores importantes do ponto de vista terapêutico. Esses fármacos têm diferentes graus de eficácia na forma de interferir sobre os ramos venoso e arterial da circulação (largura das barras).

► **Usos possíveis.** Os *vasodilatadores do ramo arterial* são administrados para: reduzir a pressão arterial na hipertensão (p. 322) e diminuir o trabalho cardíaco na angina de peito (p. 324) e a pós-carga ventricular na insuficiência cardíaca (p. 330). Os *vasodilatadores do ramo venoso* são utilizados para: reduzir a oferta de sangue ao coração na angina de peito (p. 324) ou na insuficiência cardíaca (p. 330). O emprego terapêutico prático é apresentado a seguir para cada fármaco individualmente.

► **Contrarregulação na hipotensão aguda provocada por vasodilatadores** (► Fig. 15.1B). Pela ativação do *simpático*, o organismo eleva a frequência cardíaca (taquicardia reflexa) e o débito cardíaco e, assim, alcança um aumento da pressão arterial. Os pacientes sentem “palpitações cardíacas”. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) aumenta o volume sanguíneo (aumento da massa corporal e, em alguns casos, edemas) e, dessa forma, o DCM.

Esses processos de contrarregulação são suscetíveis de inibição farmacológica (β -bloqueadores, inibidores de renina, inibidores da ECA, antagonistas de angiotensina II e diuréticos).

► **Mecanismos de ação.** O tônus da musculatura lisa vascular pode ser reduzido por diversos mecanismos.

Proteção contra mediadores vasoconstritores. Os inibidores de renina e da ECA e os antagonistas de receptores de angiotensina protegem

contra a angiotensina II (p. 142). Os antagonistas de adrenoreceptores α (p. 114) interferem na (nor)epinefrina; antagonistas dos receptores de endotelina (ET) podem bloquear o seu efeito vasoconstritor: a *bosentana* e a *macitentan* bloqueiam ET_A e ET_B , enquanto a *sitaxentana* e a *ambrisentana* bloqueiam os receptores ET_A .

Substituição de mediadores vasodilatadores. Os análogos da prostaciclina do endotélio vascular, como o *iloprost*, e da prostaglandina E_1 , como o *alprostadil*, estimulam os respectivos receptores. Os nitratos orgânicos (p. 138) substituem o NO endotelial.

Ação direta no músculo liso vascular. Os bloqueadores de canais de Ca^{2+} (p. 140) e os ativadores de canais de K^+ (diazóxido e minoxidil) atuam nas proteínas do canal, inibindo a despolarização da membrana e a excitação do músculo liso vascular. Os inibidores da fosfodiesterase (PDE) retardam a degradação do GMPc intracelular, o que diminui o tônus contrátil. São conhecidas várias isoenzimas da PDE com diferentes localizações e funções. O *cilostazol* é um inibidor de PDE-3 que deve alongar o percurso caminhado pelos pacientes com doença periférica arterial obstrutiva.

As seções seguintes tratam de aspectos especiais.

► **Disfunção erétil.** *Sildenafil*, *varденафил*, *тадалафил* e *аванафил* são inibidores de PDE-5 e são utilizados para promover a ereção. Durante a excitação sexual, é liberado NO dos terminais nervosos dos corpos cavernosos do pênis, estimulando a formação de GMPc no músculo liso vascular. A PDE-5, que é importante nesse tecido, hidrolisa o GMPc, opondo-se, dessa forma, à ereção. Os bloqueadores de PDE-5 “preservam” o GMPc. A *sildenafil* também é empregada terapêuticamente na hipertensão.

► **Hipertensão pulmonar.** Essa condição envolve o estreitamento do leito vascular pulmonar – por causas desconhecidas. Em geral, a doença é progressiva, associada à sobrecarga ventricular direita, e resiste ao tratamento com vasodilatadores convencionais. Os antagonistas de receptor da endotelina, bem como a *sildenafil*, a *iloprost* por via inalatória e o *riociguat* (p. 138), podem promover uma melhora clínica significativa.

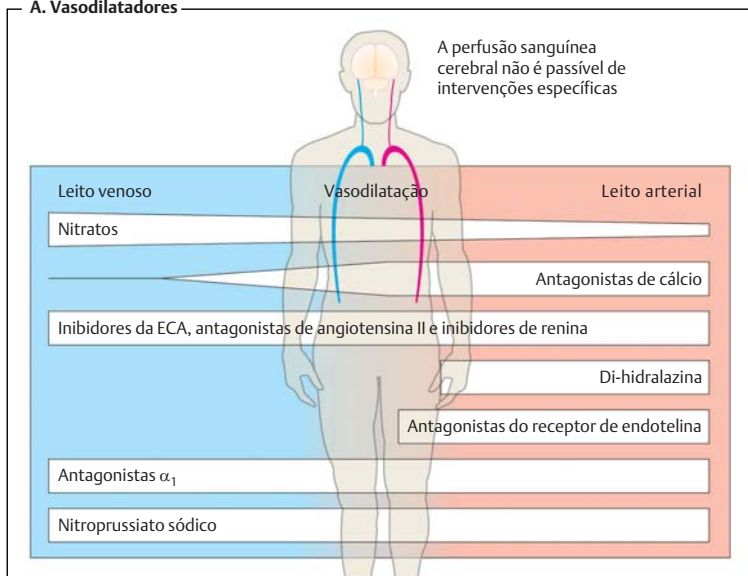
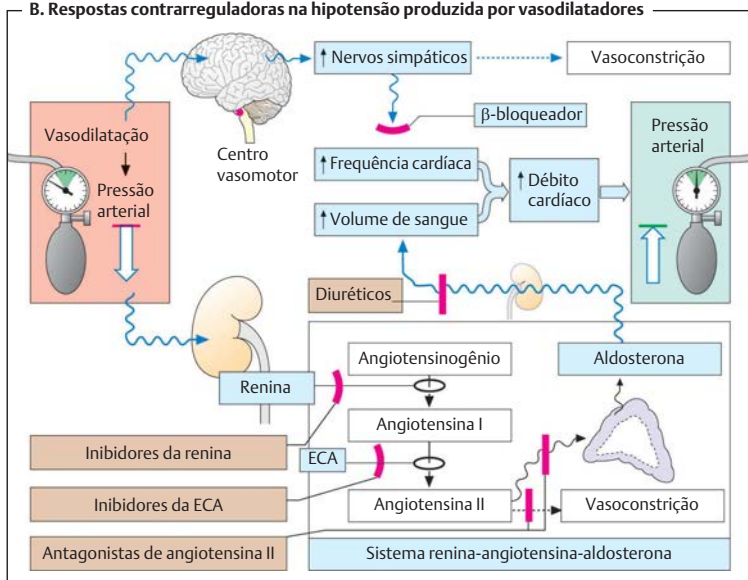
A. Vasodiladores**B. Respostas contrarreguladoras na hipotensão produzida por vasodiladores**

Figura 15.1

Nitratos orgânicos

Diversos ésteres do ácido nítrico (HNO_3) com álcoois polivalentes relaxam a musculatura lisa vascular, como, por exemplo, a nitroglicerina (trinitrato de glicerol, TNG) e o dinitrato de isossorbida. O efeito é mais acentuado nos leitos vasculares venosos do que nos arteriais.

São utilizados terapeuticamente os efeitos que têm consequências hemodinâmicas para o coração. A redução do retorno venoso e da resistência à ejeção (arterial) alivia o coração pela redução da pré e da pós-carga (p. 324). Como resultado, melhora o balanço de oxigenação cardíaca e diminui a constrição espasmódica dos grandes vasos coronarianos (espasmos coronarianos).

► **Indicações.** Na maioria das vezes, sua indicação é a angina de peito (p. 324) e, menos frequentemente, as formas graves de insuficiência cardíaca crônica e aguda. Com uma administração contínua de doses mais altas, mantendo níveis plasmáticos constantes, ocorre perda de eficácia, pois o organismo se torna refratário: aumento da tolerância. Essa “tolerância ao nitrato” pode ser evitada se diariamente for observado um “intervalo sem nitrato”, por exemplo, durante a noite.

Como **reação indesejada** ocorre cefaleia, com frequência no início do tratamento, provavelmente causada por dilatação de vasos cefálicos. Esse efeito também exige tolerância, mesmo quando são observadas “pausas de nitrato” diárias. Com dosagem excessiva, há risco de hipotensão, taquicardia reflexa (que, por sua vez, pode ser a causa de ataque de angina de peito) e colapso circulatório.

► **Mecanismo de ação.** A redução do tônus do músculo liso vascular é decorrente da ativação da guanilato-ciclase com elevação dos níveis de GMPc. A ativação resulta da liberação de óxido nítrico (NO). O NO pode ser fornecido como mensageiro fisiológico liberado das células endoteliais para as células musculares lisas circunvizinhas (“fator de relaxamento derivado do endotélio”, FRDE). Os nitratos orgânicos utilizam, portanto, uma via fisiológica, o que explica sua elevada eficácia. A geração de NO mediada enzimaticamente por uma aldeído-desidrogenase mitocondrial a partir de nitratos orgânicos ocor-

re no interior de células musculares lisas com consumo de grupos sulfidrilas (-SH); a “tolerância aos nitratos” pode estar associada a uma exaustão celular de doadores de SH.

A **nitroglicerina (TNG, trinitrato de glicerol)** caracteriza-se pela elevada capacidade de penetração em membranas e escassa estabilidade. É o fármaco de escolha no tratamento das crises de angina de peito. Para esse propósito, é administrada por via bucal (na mucosa oral) por aspersão (*spray*) ou na forma de cápsulas para serem mastigadas. O início do efeito ocorre entre 1 e 2 minutos. Devido à sua quase completa eliminação pré-sistêmica, é imprópria para administração oral. A administração transdermal (adesivo de nitroglicerina) também evita a passagem pelo fígado. O **dinitrato de isossorbida (DNI)** tem boa capacidade de atravessar membranas, é mais estável do que a TNG e é parcialmente biotransformado em 5-mononitrato de isossorbida (MNI), um metabólito com menor eficácia, mas com maior duração de efeito. O DNI também pode ser administrado por via sublingual; é, todavia, utilizado sobretudo por via oral, visando obter um efeito prolongado. O MNI não é adequado para uso sublingual em virtude da elevada polaridade e lenta absorção. Administrado por via oral, é absorvido e não está sujeito à eliminação pré-sistêmica.

A **molisdomina** é, por si, inativa. Após administração oral, é lentamente convertida ao seu metabólito ativo, a linsidomina. A eficácia nos leitos arteriais e venosos não é tão diferente entre si como com os fármacos supramencionados. Além disso, o desenvolvimento de “tolerância ao nitrato” é menor. Essas diferenças no perfil de efeitos parecem refletir um mecanismo de liberação de NO diferente. Isso também se aplica ao fármaco seguinte.

O **nitroprussiato sódico** contém um grupo nitroso (-NO), mas não é um éster. Ele dilata igualmente os leitos venosos e arteriais. Sob monitoração intensiva, é infundido para obter uma *hipotensão controlada*. Para inativar os íons cianeto (p. 310) liberados pelo nitroprussiato, pode ser empregado o tiossulfato de sódio.

O **riociguato** pode estimular a formação de GMPc por ação direta sobre a guanilato-ciclase solúvel e, assim, diminuir o tônus dos músculos lisos vasculares na hipertensão pulmonar (p. 136).

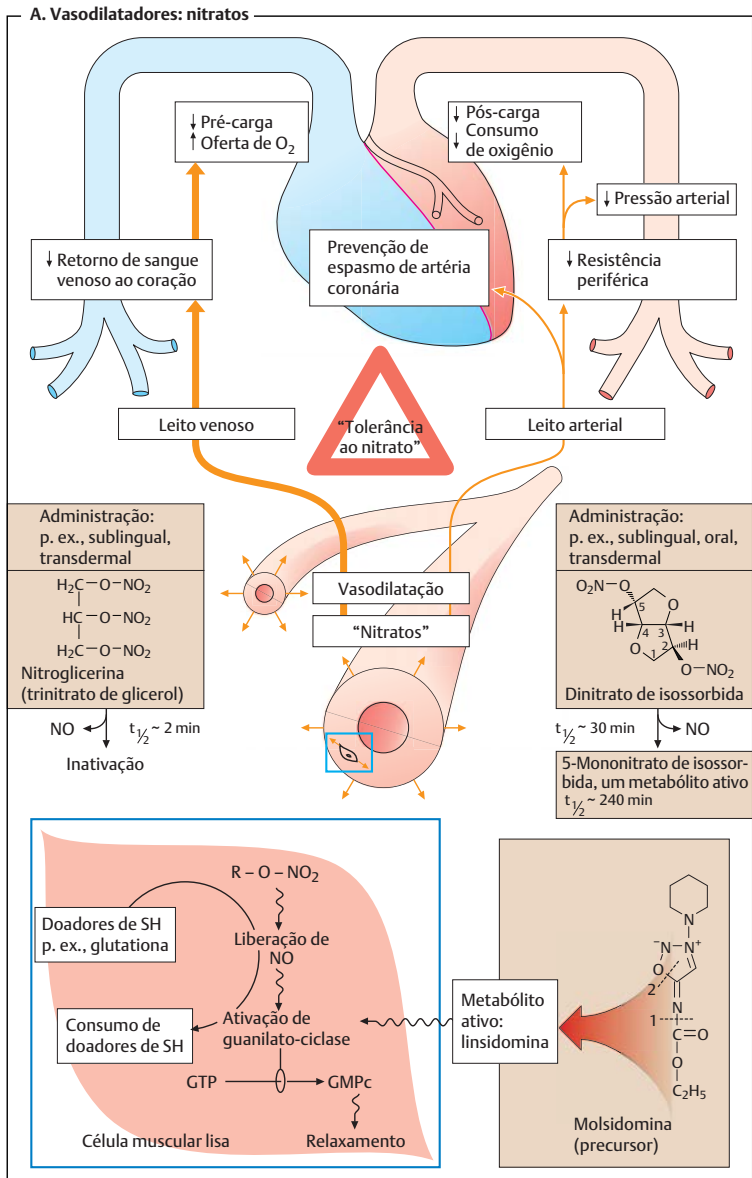


Figura 15.2

Antagonistas de cálcio

Durante a estimulação elétrica da membrana de células cardíacas ou do músculo liso, são ativadas diferentes correntes iônicas, incluindo a corrente de entrada de Ca^{2+} . O termo “antagonista de Ca^{2+} ” é aplicável para fármacos que inibem o influxo dos íons Ca^{2+} sem afetar as – ou interferindo pouco nas – correntes de entrada de Na^+ ou a saída de K^+ . Outras denominações são *bloqueadores da entrada de cálcio* ou *bloqueadores de canais de Ca^{2+}* . Os antagonistas de Ca^{2+} utilizados terapeuticamente podem ser divididos em dois grupos, de acordo com seus efeitos sobre o coração e os vasos.

► **I. Derivados da di-hidropiridina.** As di-hidropiridinas, como, por exemplo, o *nifedipino*, são substâncias hidrofóbicas não ionizadas que induzem principalmente o *relaxamento* do músculo liso vascular em *leitos arteriais*. Em dosagens terapêuticas, o efeito na função cardíaca é praticamente ausente. Terapeuticamente impõem-se como *antagonistas de cálcio vasos-seletivos*. Como consequência da dilatação de vasos de resistência, a pressão arterial reduz. A pós-carga cardíaca reduz (p. 324), e, com isso, o consumo de oxigênio também. Os espasmos das artérias coronárias são evitados.

► **Indicações.** Formas farmacêuticas de liberação lenta do nifedipino são indicadas contra a angina de peito e na hipertensão essencial. Devido à acentuada taquicardia reflexa, as formas de liberação rápida de nifedipino só devem ser utilizadas nas emergências hipertensivas. Os **efeitos adversos** são: taquicardia (devida à hipotensão e, em alguns casos, aumento do risco de infarto cardíaco), cefaleia e edema pré-tibial.

As substâncias que sucederam exercem essencialmente os mesmos efeitos, mas com propriedades cinéticas distintas (eliminação mais lenta e, dessa forma, níveis plasmáticos mais estáveis).

O *nitrendipino*, o *isradipino* e o *felodipino* são utilizados no tratamento da hipertensão. O *nisoldipino* é utilizado contra a angina de peito, enquanto o *nimodipino* é utilizado profilaticamente após hemorragia subaracnóidea para

prevenir espasmos vasculares. O *anlodipino* possui uma cadeia lateral no anel di-hidropiridina com um nitrogênio protonável e pode, por isso, existir na sua forma catiônica. Isso influencia suas características farmacocinéticas; o anlodipino tem meia-vida de eliminação longa (~40 horas). O *clevudipino* por via IV atua de forma “ultracurta” para reduzir severamente a pressão arterial durante cirurgias.

► **II. Verapamil e outros antagonistas de Ca^{2+} catianfilílicos.** O verapamil tem um átomo de nitrogênio carregado positivamente em pH fisiológico, constituindo uma *molécula catiônica anfifílica*. Exerce efeitos inibidores não somente sobre o *músculo liso arterial*, mas também sobre o *músculo cardíaco*. No coração, os fluxos de entrada do Ca^{2+} são importantes na despolarização das células do nódulo sinoatrial (geração de impulso), na propagação do impulso pela junção AV (condução atrioventricular) e no acoplamento eletromecânico nos cardiomiócitos ventriculares. O verapamil produz, portanto, efeitos cronotrópicos, dromotrópicos e inotrópicos negativos.

► **Indicações.** O verapamil é utilizado como *antiarrítmico* em taquiarritmias supraventriculares. No *flutter* ou na fibrilação atrial, é eficaz na redução da frequência ventricular em virtude da inibição da condução AV. O verapamil também é utilizado na profilaxia de crises de angina de peito (p. 326) e no tratamento da hipertensão (p. 322).

► **Efeitos adversos.** Devido aos efeitos do verapamil no nódulo sinusal, a queda da pressão arterial não provoca taquicardia reflexa: a frequência cardíaca pouco se altera ou pode ocorrer bradicardia. Podem ocorrer bloqueio AV e insuficiência miocárdica. Com frequência, os pacientes queixam-se de constipação, pois o verapamil também inibe a musculatura intestinal. Ao contrário das di-hidropiridinas, o verapamil não deve ser associado com β -bloqueadores (risco de bloqueio AV).

O **diltiazem** é um derivado benzodiazepínico catianfilílico com perfil de atividades semelhante ao do verapamil.

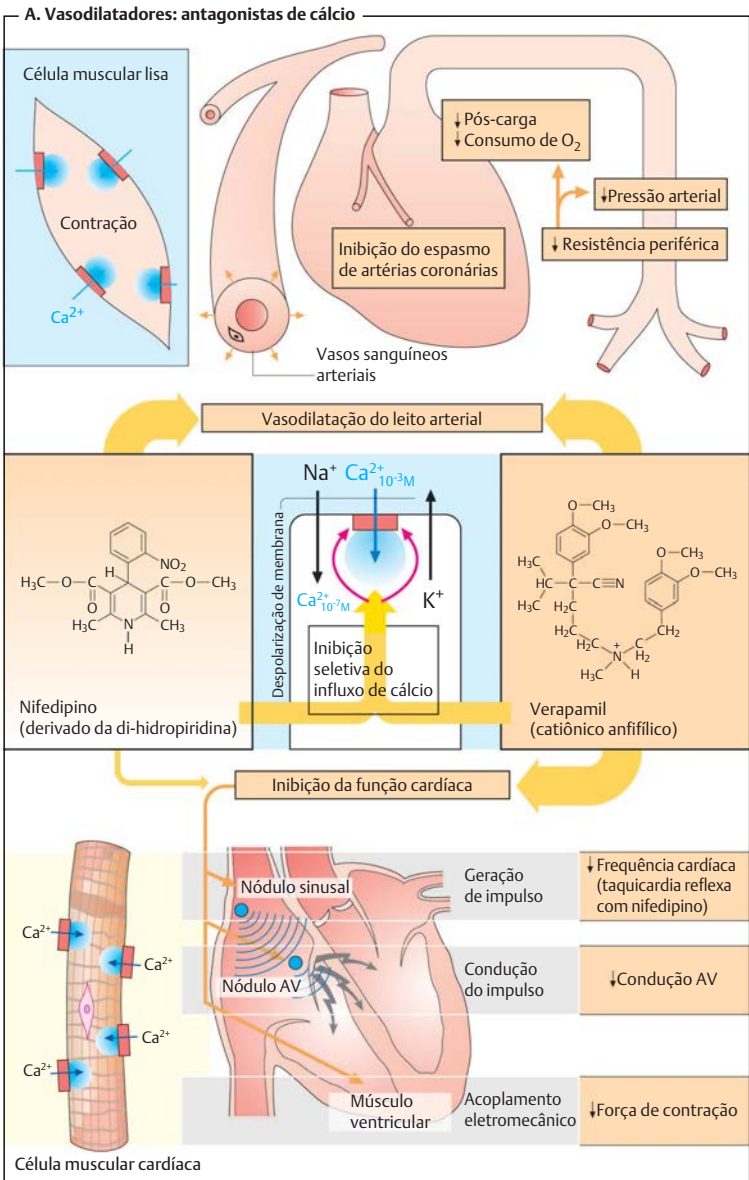


Figura 15.3

Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) regula a pressão arterial e a homeostasia da água e do Na^+ (► Fig. 16.1A).

A **renina** é produzida por células musculares lisas especializadas localizadas na parede das arteríolas aferentes dos glomérulos renais (aparelho justaglomerular). Os estímulos para a liberação de renina são: queda na pressão de perfusão renal e ativação simpática mediada por receptor β_1 -adrenérgico nas células justaglomerulares. Logo que a renina é secretada no sangue, ela recorta do angiotensinogênio, originado no fígado, o decapeptídeo angiotensina I. A partir da angiotensina I, a enzima conversora da angiotensina (ECA) produz a angiotensina II, que é biologicamente ativa.

A **ECA** circula no plasma e localiza-se na superfície das células endoteliais. É uma peptidase inespecífica (dipeptidil-carboxipeptidase) que pode separar dipeptídeos C-terminais de diversos peptídeos. Assim, a ECA contribui na inativação das cininas, como, por exemplo, a bradicinina.

A **angiotensina II** pode ativar dois distintos receptores acoplados à proteína G: o AT_1 e o AT_2 . Os efeitos mais importantes no sistema cardiocirculatório da angiotensina II são intermediados pelos receptores AT_1 (► Fig. 16.1A). A angiotensina II aumenta a pressão arterial de diferentes formas: (1) vasoconstrição nos ramos arteriais e venosos da circulação; (2) estimulação da secreção de aldosterona, levando ao aumento da reabsorção renal de NaCl e água e, assim, ao aumento do volume sanguíneo; e (3) aumento do tônus simpático central e, na periferia, aumento da liberação e dos efeitos da NE. Níveis de angiotensina II elevados cronicamente podem dar origem à hipertrofia das células musculares e ao aumento do tecido conectivo (fibrose) no coração e nas artérias.

Os **inibidores da ECA**, como o **captopril** e o **enalaprilate**, ocupam o centro ativo da enzima, inibindo competitivamente a hidrólise da angiotensina I. As indicações compreendem hipertensão e insuficiência cardíaca crônica. A redução da hipertensão arterial decorre

principalmente da diminuição da produção de angiotensina II. A diminuição da degradação de cininas, que têm, entre outras, ações vasodilatadoras, pode contribuir para o efeito.

Na **insuficiência cardíaca**, após a administração de inibidor da ECA, o débito cardíaco eleva-se novamente, pois há diminuição da pós-carga ventricular pela queda na resistência periférica. A congestão venosa diminui, e ocorre redução da secreção de aldosterona e do tônus dos vasos de capacitância venosos.

► **Efeitos adversos.** Sob perda de eletrólitos e água em consequência do uso de diuréticos, por insuficiência cardíaca ou por estenose de artéria renal, o sistema RAA está ativado, e a administração de inibidores da ECA pode causar, no início do tratamento, uma queda acentuada da pressão arterial. A tosse seca é um efeito adverso muito frequente (> 10%) e é possivelmente causada pela menor inativação de cininas na mucosa brônquica. A associação de inibidor da ECA com diurético poupador de potássio pode causar hiperpotassemia. Na maioria dos casos, os inibidores da ECA são bem tolerados e eficazes.

Como sucedâneos do enalapril, podem ser citados: lisinopril, ramipril, quinapril, fosinopril, benazepril e zofenopril.

► **Antagonistas nos receptores AT_1 de angiotensina II ("sartanas").** O bloqueio do receptor AT_1 por um antagonista também impede o efeito da angiotensina II. O primeiro representante do grupo foi a **losartana**. Também para este grupo (denominado "**sartanas**") desenvolveram-se rapidamente novos representantes: azilsartana, candesartana, eprosartana, irbesartana, olmesartana, telmisartana e valsartana. Os efeitos desejados e adversos correspondem aos dos inibidores da ECA, mas sem causar a tosse seca, pois não inibem a degradação de cininas.

► **Inibidor de renina.** Desde 2007, está disponível um inibidor direto da renina (**alisquirreno**), que pode ser utilizado no tratamento da hipertensão. Por via oral, é pouco absorvido (biodisponibilidade de 3%) e é excretado muito lentamente ($t_{1/2}$ de 40 horas). Seus efeitos são similares aos do uso de antagonistas de receptor AT_1 .

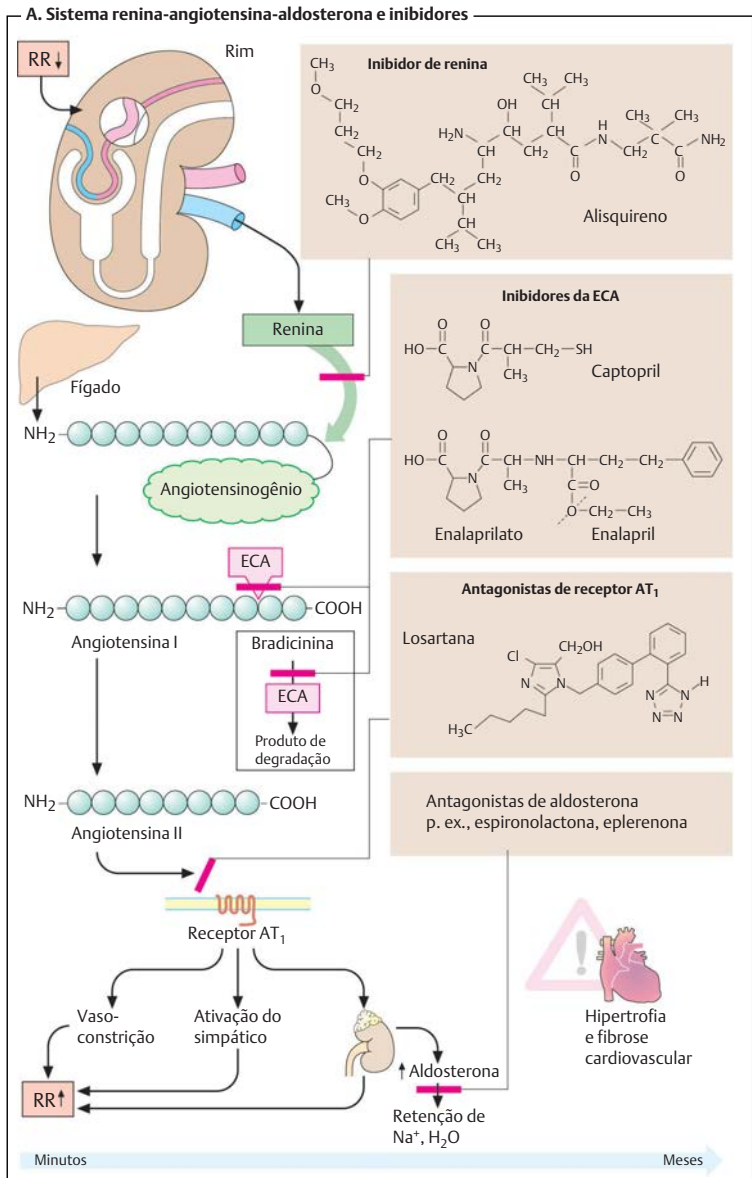


Figura 16.1

Fármacos que atuam na musculatura lisa

► **Broncodilatadores.** A constrição dos brônquios aumenta a resistência das vias aéreas, como, por exemplo, na asma brônquica ou “bronquite espástica”. Atuam como *broncodilatadores* os fármacos descritos com detalhes em outros capítulos: os β_2 -simpaticomiméticos (p. 110), usados por inalação, via oral ou parenteral; a metilxantina teofilina (p. 354), administrada por via oral como os parassimpaticolíticos *ipratrópio* e *tiotrópio* (p. 124).

► **Espasmolíticos.** A *N*-butilescopolamina (p. 124) é utilizada para aliviar os espasmos dolorosos (cólicas) de ductos biliares e ureterais. Sua escassa absorção (tem *N* quaternário; taxa de absorção < 10%) exige a administração parenteral. Como o efeito terapêutico é, em geral, fraco, um analgésico potente, como, por exemplo, o opioide petidina, é administrado concomitantemente. Note-se que alguns espasmos da musculatura intestinal podem ser tratados de forma eficaz pelos nitratos orgânicos (na cólica biliar) ou por nifedipino (acalasia: espasmo esofágico).

► **Relaxantes do miométrio (tocolíticos).** Os β_2 -simpaticomiméticos como o fenoterol, administrados por via oral ou parenteral, podem evitar o trabalho de parto prematuro ou interromper o trabalho de parto em andamento quando complicações determinam a necessidade de cesariana. A taquicardia é um efeito colateral produzido reflexamente em virtude da vasodilatação mediada por estímulo β_2 , além de certo estímulo direto em receptores β_1 cardíacos. Recentemente, foi disponibilizado um derivado modificado da ocitocina, a *atosibana*, que atua como antagonista nos receptores da ocitocina. Ela é administrada por via parenteral e é desprovida dos efeitos colaterais cardiovasculares dos β_2 -simpaticomiméticos, mas, com frequência, causa náusea e vômito.

► **Estimulantes do miométrio.** O hormônio neuro-hipofisário ocitocina (p. 236) é administrado por via parenteral (ou por via nasal

ou bucal) antes, durante ou após o parto com o objetivo de provocar ou aumentar as contrações uterinas. Um análogo com ação prolongada, a *carbetocina*, serve para aumentar o tônus uterino após a cesárea. Com algumas prostaglandinas (p. 198), como, por exemplo, *E₂*: dinoprostona, sulprostona, é possível induzir contrações uterinas rítmicas e relaxamento cervical a qualquer momento. Elas geralmente são empregadas como abortivos (aplicação local ou parenteral).

Os **alcaloides do ergot** (esporão-do-centeio) são obtidos do *Secale cornutum* (*ergot*), o esclerócio de um fungo que parasita o centeio. O consumo de farinha produzida com grãos contaminados já foi causa de intoxicação epidêmica (*ergotismo*), caracterizada por distúrbios de vascularização, gangrena de extremidades (mãos e pés) e *distúrbios do SNC* (alucinações).

Os alcaloides do ergot são derivados do ácido lisérgico (ver fórmula da ergotamina em **A**). O uso terapêutico dos alcaloides nativos diminuiu acentuadamente. A **ergometrina**, que estimula principalmente o útero, não é mais empregada para induzir o parto, pois facilmente causa uma contração tônica do miométrio (*tetanus uteri*), pondo em risco o feto. A metilação desse alcaloide, ou seja, a metilergometrina, produz um fármaco estimulante uterino que pode ser utilizado **depois do parto** nos casos de contrações uterinas muito fracas.

Além da ergometrina, o ergot contém ergotamina e diversos alcaloides ergotoxinas. A **ergotamina** é o único alcaloide que ainda é utilizado, sendo administrado por um curto período no tratamento da enxaqueca resistente a outros fármacos (p. 340).

Alguns derivados semissintéticos do ácido lisérgico têm afinidade receptor-específica e podem ser utilizados terapeuticamente, como é o caso do antagonista dopaminérgico bromocriptina (p. 128).

Tem significância especial a dietilamida do ácido lisérgico (LSD): em doses de 0,02 a 0,4 mg por via oral, provoca psicose modelar (p. 312).

A. Fármacos usados para alterar a função da musculatura lisa

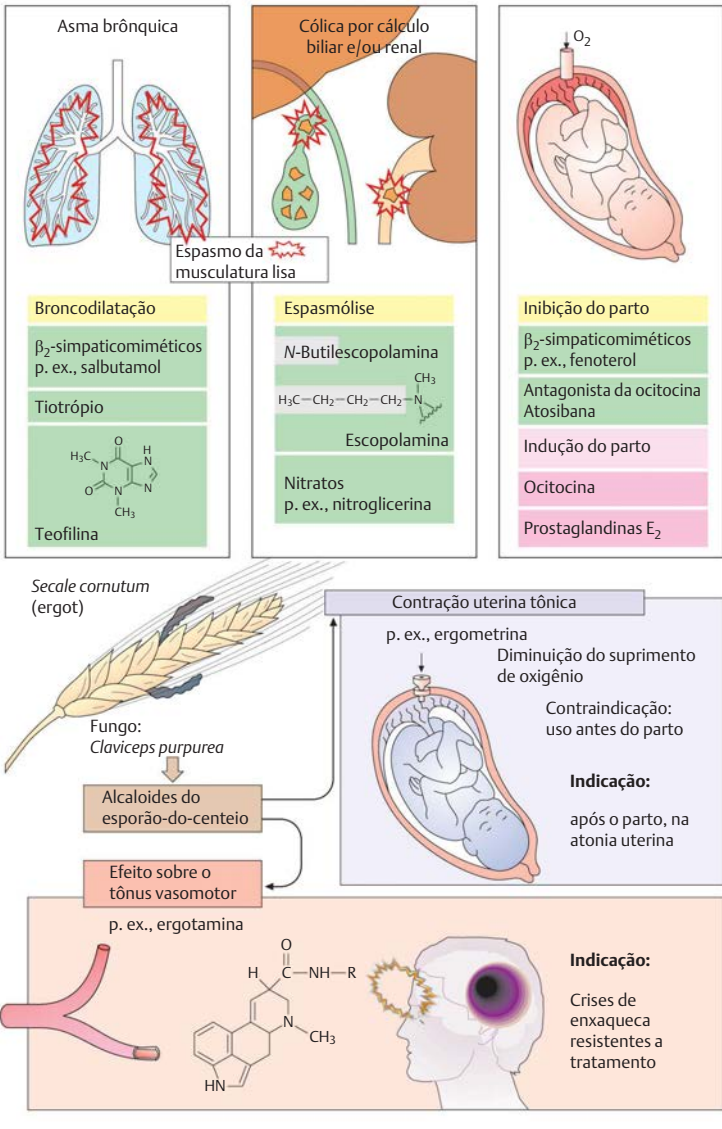


Figura 17.1

Fármacos que atuam no coração

► **Possibilidades de intervenção na função cardíaca.** A capacidade de bombeamento do coração depende de vários fatores (► Fig. 18.1A): a força de contração aumenta com o aumento da frequência cardíaca ("escalada positiva"); o grau de enchimento diastólico regula a amplitude de contração (lei de Starling aplicada ao coração). A inervação simpática com o transmissor NE e o hormônio EPI promovem a força contrátil (mas também o consumo de oxigênio) e aumentam a frequência e a excitabilidade cardíacas (p. 106). A inervação parassimpática diminui a frequência cardíaca devido ao fato de a ACh inibir as células marca-passo (p. 120).

Devido à influência do sistema nervoso autônomo, todos os fármacos simpaticomiméticos ou simpaticolíticos e parassimpaticomiméticos ou parassimpaticolíticos podem produzir efeitos correspondentes na função cardíaca. Essas possibilidades são utilizadas terapêuticamente: por exemplo, os β -bloqueadores (p. 116), para a diminuição do estímulo simpaticomimético excessivo; o ipratrópio, no tratamento da bradicardia sinusal (p. 126), etc. A ativação indesejada do sistema simpático pode decorrer de ansiedade, dor e outros estresses psíquicos. Nesses casos, o coração pode ser protegido de estímulos prejudiciais por psicofármacos como as benzodiazepinas (diazepam e outros; importantes nos casos de infarto do miocárdio).

O trabalho cardíaco também depende fortemente da situação circulatória: repouso ou trabalho físico exigem um desempenho cardíaco adequado; o nível da pressão arterial média é um fator decisivo adicional. A elevação crônica da pós-carga leva à insuficiência do miocárdio. Portanto, todos os fármacos que diminuem a pressão arterial podem ter um efeito terapêutico importante sobre o miocárdio. Fármacos vasodilatadores (p. ex., nitratos) reduzem o retorno venoso e/ou a resistência periférica e, dessa forma, exercem um efeito favorável na angina de peito ou na insuficiência cardíaca.

As células musculares cardíacas também podem ser afetadas diretamente. Assim, os glicosídeos cardioativos ligam-se a Na^+/K^+ -ATPases (p. 148); os antagonistas de Ca^{2+} , aos canais de Ca^{2+} (p. 140); e os antiarrítmicos do tipo anestésicos locais, aos canais de Na^+ no plasmalema (p. 150).

Em uma insuficiência cardíaca aguda, a levosimendana pode estimular a ligação de Ca^{2+} nos miofilamentos ("sensibilizador ao Ca^{2+} ") e, então, aumentar a força de contração. Além disso, provoca vasodilatação e diminui a pré-carga e a pós-carga.

► **Processo de contração e relaxamento das células musculares cardíacas.** O sinal que inicia a **contração** é o potencial de ação propagado que se origina no nódulo sinoatrial (► Fig. 18.1B). A **despolarização** do plasmalema determina a abertura de canais de Ca^{2+} do tipo L, bem como, a seguir, dos canais de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático (RS) em seu receptor de rianodina. O Ca^{2+} citosólico difunde-se até os miofilamentos e provoca a contração da célula muscular cardíaca (**acoplamento eletromecânico**). Durante o potencial de ação, o trocador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ oferta mais Ca^{2+} à célula. A direção do transporte depende do potencial de membrana, pois o trocador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ transporta três íons Na^+ para cada Ca^{2+} . Assim, na membrana despolarizada, esse trocador introduz Ca^{2+} na célula, e, na membrana repolarizada, o Ca^{2+} é transportado para fora. A altura da concentração de Ca^{2+} no citosol determina a extensão do encurtamento, isto é, da força de contração.

O sinal para o **relaxamento** é o retorno do potencial de membrana ao valor de repouso. Durante a repolarização, os níveis de Ca^{2+} caem abaixo do limiar de ativação de miofilamentos (3×10^{-7} M): os íons Ca^{2+} são bombeados de volta para o lúmen do RS pela Ca^{2+} -ATPase sarcoplasmática. Uma parcela menor de Ca^{2+} é bombeada para fora da célula pelas Ca^{2+} -ATPases do plasmalema, bem como pelo trocador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

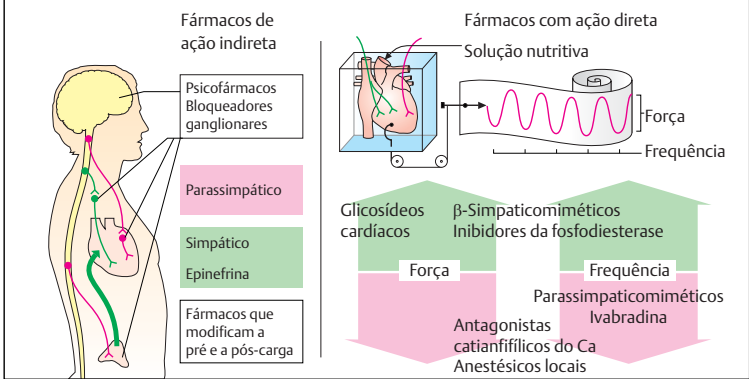
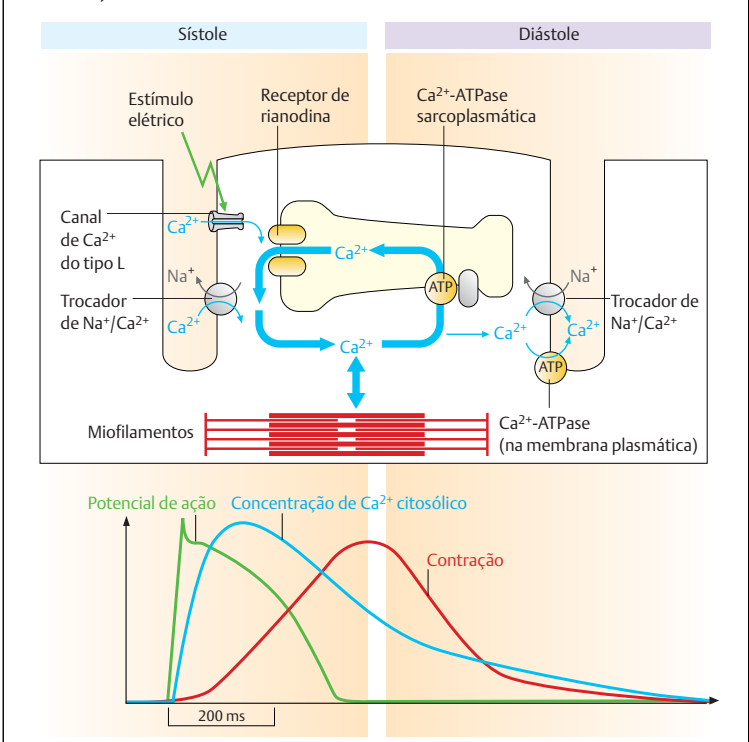
A. Mecanismos possíveis de influenciar a função cardíaca**B. Contração e relaxamento de células musculares cardíacas**

Figura 18.1

Glicosídeos cardíacos

Digoxina e digitoxina

Diversas plantas são fontes de compostos que contêm açúcares (os glicosídeos) com um anel esteroide (fórmulas estruturais na ► Fig. 18.2A) que aumentam a força contrátil do músculo cardíaco: *glicosídeos cardiotônicos*, *cardioesteroides* ou "*digitálicos*". A digoxina e a digitoxina são os dois glicosídeos cardíacos (GCs) mais importantes. A digoxina distingue-se da digitoxina por um grupo OH adicional (► Fig. 18.2A), o qual influencia suas propriedades farmacocinéticas. A *digoxina* tem uma absorção enteral variável e é eliminada sobretudo pelos rins (há risco de acúmulo na insuficiência renal). A *digitoxina* é biotransformada no fígado, conjugada a ácido sulfúrico ou glicurônico e secretada na bile. No intestino, é desconjugada e reabsorvida. O *ciclo entero-hepático* e a alta ligação à albumina plasmática (> 95%) conferem uma longa meia-vida plasmática (5 a 7 dias). O tratamento oral inicia com uma dose de saturação e continua com dosagens menores, de manutenção.

Mecanismo de ação

Se a dosagem terapêutica de aumento da força de contração for levemente ultrapassada, surgem sinais de intoxicação: arritmias e contrações (► Fig. 18.2B). O *escasso índice terapêutico* dos GCs é explicado pelo mecanismo de ação.

Os GCs ligam-se na face externa das $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPases}$ das células musculares cardíacas e impedem sua ação enzimática. As ATPases mantêm o gradiente transmembrana de K^+ e Na^+ , o potencial de repouso e a excitabilidade elétrica normal da membrana celular. Se parte das $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPases}$ é ocupada e inibida pelo GC, aumenta a quantidade de Ca^{2+} intracelular (Ca^{2+} de *acoplamento*) e, assim, a *força de contração*.

O efeito inotrópico positivo dos GCs é explicado pelo seguinte modelo (► Fig. 18.2B): a inibição da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ promove um pequeno aumento da concentração intracelular de Na^+ na proximidade da membrana celular. O gradiente de Na^+ , que serve para manter as trocas $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ transmembrana, fica menor, e menos íons Ca^{2+} são retirados das células musculares cardíacas. Como consequência imediata, aumenta a força de contração.

A alta afinidade do GC para as $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPases}$ só ocorre no instante em que a enzima realiza o

ciclo de transporte. As ATPases em repouso não são afetadas.

A mobilização do edema (perda de massa corporal) e a redução da frequência cardíaca são critérios simples, mas decisivos, para avaliar a dosagem ideal. Se muitas $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPases}$ são inibidas, a homeostasia K^+ e Na^+ é desregulada, o potencial de membrana diminui, e por pós-despolarizações tardias podem ocorrer extrassístoles e outras *arritmias* (► Fig. 18.2B). O excesso de Ca^{2+} intracelular impede o relaxamento durante a diástole: ocorre *contratura*.

Os efeitos dos GCs no SNC também resultam da ligação com $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPases}$ (► Fig. 18.2C). O aumento da atividade vagal causa diminuição na frequência cardíaca e na velocidade da condução atrioventricular (AV). Em pacientes com insuficiência cardíaca, a melhora da condição circulatória também contribui para a redução da frequência cardíaca. A estimulação da área postrema acarreta náusea e vômito. Ocorrem distúrbios na visão das cores (► Fig. 18.2C).

As **indicações** dos GCs são:

1. Insuficiência cardíaca crônica;
2. Fibrilação/flutter atrial, devido ao fato de a inibição da condução AV diminuir a frequência cardíaca e, dessa forma, melhorar a função de bomba (► Fig. 18.2D).

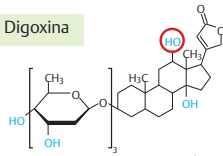
Os **sinais e sintomas de intoxicação** são:

1. *Arritmias cardíacas*, que, em certos casos, põem a vida em risco, por exemplo, bradicardia sinusal, bloqueio AV, extrassístoles ventriculares, fibrilação ventricular;
2. *Distúrbios do SNC*. São característicos: "visão amarelada" (xantopsia) e também fadiga, desorientação e alucinações;
3. Náusea, vômito e diarreia;
4. *Renais*: perda de eletrólitos e água, que deve ser diferenciada da mobilização por dosagens terapêuticas de líquidos de edemas acumulados durante a insuficiência cardíaca devido ao represamento à frente do coração.

Tratamento medicamentoso da intoxicação:

administração de K^+ , que, entre outros efeitos, diminui a ligação do GC; administração de antiarrítmicos (p. 150).

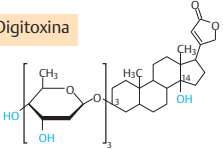
A medida decisiva é a injeção de fragmentos de *anticorpos* (*Fab*) que se fixam e inativam a digitoxina e a digoxina. As vantagens dos fragmentos sobre o anticorpo completo são a rápida penetração nos tecidos, a eliminação renal e a baixa antigenicidade.

A. Glicosídeos cardíacos**Digoxina**Absorção
intestinal

~80%

Eliminação

 $t_{1/2}$: 2 a 3 dias
É prolongada
com a diminuição
da função renal

 Melhor
controle
Digitoxina

100%

 $t_{1/2}$: 5 a 7 dias
Circulação
êntero-hepática

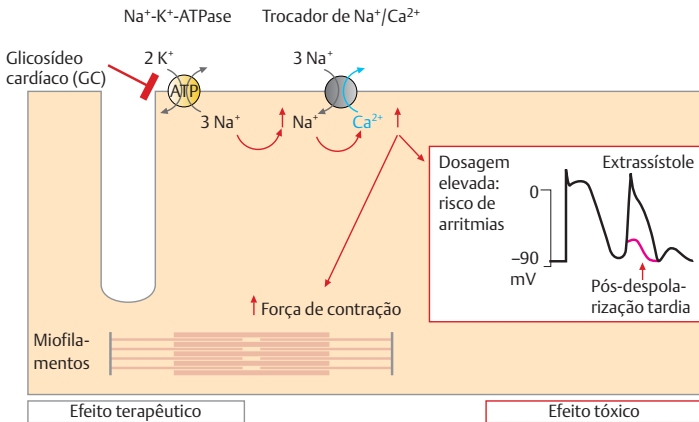
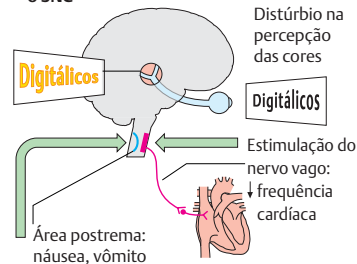
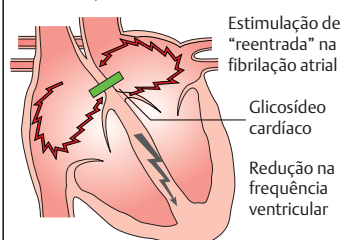
 Lento declínio
em uma
intoxicação
B. Efeitos terapêuticos e tóxicos dos glicosídeos cardíacos**C. Efeitos dos glicosídeos cardíacos sobre o SNC****D. Efeitos dos glicosídeos cardíacos na fibrilação atrial**

Figura 18.2

Fármacos para o tratamento das arritmias cardíacas

Origem e condução do estímulo cardíaco

O impulso elétrico para a contração cardíaca, o potencial de ação propagado, tem origem nas células marca-passo do nódo sioatrial (► Fig. 18.3A, 1) e espalha-se pelo átrio (2), pelo nódo sioventricular (AV), (3) e pelo tecido especializado de condução (4) aos ventrículos (5). As irregularidades no ritmo cardíaco podem interferir perigosamente na função de bombeamento cardíaco. Para o tratamento de distúrbios do ritmo, são utilizados fármacos antiarrítmicos, bem como, de modo crescente, marca-passos e métodos eletrofisiológicos invasivos. Os antiarrítmicos são tradicionalmente classificados, segundo Vaughan-Williams, em:

- Classe I: bloqueadores de canais de Na^+ ;
- Classe II: bloqueadores de adrenoceptores β (p. 116), os únicos antiarrítmicos com efeitos que prolongam a vida;
- Classe III: bloqueadores de canais de K^+ ;
- Classe IV: bloqueadores de canais de Ca^{2+} (p. 140).

► Potencial de ação nos nódu los sinusal e AV (► Fig. 18.3B, C).

As células marca-passo nos nódu los sinusal e AV caracterizam-se por uma despolarização gradual durante a diástole causada por canais ativados por hiperpolarização (HCN = *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated* – disparado por nucleotídeo cíclico ativado por hiperpolarização). Quando o potencial de membrana alcança o limiar, desencadeia um potencial de ação e ocorre o próximo batimento cardíaco. A *ivabradina* é um bloqueador de canais HCN que pode ser utilizada contra taquicardias. A regulação vegetativa da frequência cardíaca também ocorre por meio de canais HCN cuja probabilidade de abertura é controlada pelo AMPc. A estimulação adrenérgica de receptores β cardíacos aumenta o fluxo marca-passo via proteína Gs, adenil-ciclase e AMPc (► Fig. 18.3B, C, setas verdes, cronotropismo positivo). A ACh reduz a frequência cardíaca via receptores M_2 acoplados à proteína $\text{G}_{i/o}$ que inibem a adenil-ciclase e abrem canais de K^+ (► Fig. 18.3B, C, setas vermelhas, cronotropismo negativo). Em taquicardias sinusais, podem ser utilizados β -bloqueadores, e, em bradicardias, a *atropina*. A *adenosina* pode ser aplicada por via IV em taquicardias supraventriculares e reduz a frequência e a condução AV.

O potencial de ação das células marca-passo é mediado por canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes que podem ser bloqueados por antagonistas de Ca^{2+} catiónicos anfifílicos (p. 140) como, por exemplo, o verapamil e o diltiazem. Ambos são utilizados para diminuir a condução AV rápida como na fibrilação e *flutter* atrial (p. 150).

► Potencial de ação no músculo cardíaco

(► Fig. 18.3D). Ao contrário das células marca-passo, as células do músculo cardíaco nos átrios e ventrículos e no restante do tecido de condução (azul na ► Fig. 18.3A) têm um potencial de membrana estável durante a diástole. Os potenciais de ação são disparados por canais de Na^+ ativados por voltagem e transmitidos às células cardíacas vizinhas através da conexina nas *junções estreitadas*. Depois da despolarização, segue-se uma fase platô, na qual Ca^{2+} extracelular entra na célula e pode desencadear a contração (p. 146). A abertura de diversos canais de K^+ dirige a repolarização. Os canais de Na^+ e K^+ são proteínas-alvo importantes para os fármacos antiarrítmicos.

Antiarrítmicos

► Antiarrítmicos bloqueadores de canais de Na^+ (► Fig. 18.3D).

Eles diminuem a velocidade de despolarização e, assim, reduzem a velocidade de condução. Desse modo, podem ser interrompidas estimulações circulantes nos átrios e ventrículos. Esses antiarrítmicos são divididos em três grupos:

- Classe IA (prolongam o potencial de ação, PA): quinidina (não é mais comercializada);
- Classe IB (diminui o PA): lidocaína – também utilizada como anestésico local (p. 204);
- Classe IC (PA permanece igual): flecainida e propafenona.

A lidocaína liga-se por pouco tempo nos canais de Na^+ e, por isso, atua principalmente em frequências altas (“dependência do uso”). Devido à baixa biodisponibilidade oral, é administrada por via IV em arritmias taquicárdicas ventriculares. Os antiarrítmicos da classe IC bloqueiam os canais de Na^+ por bem mais tempo do que a lidocaína e, por isso, atuam também em repouso. São utilizados em fibrilações atriais para conversão e para manter o ritmo sinusal (p. 152). Todos os antiarrítmicos da classe I têm potencial arritmogénico.

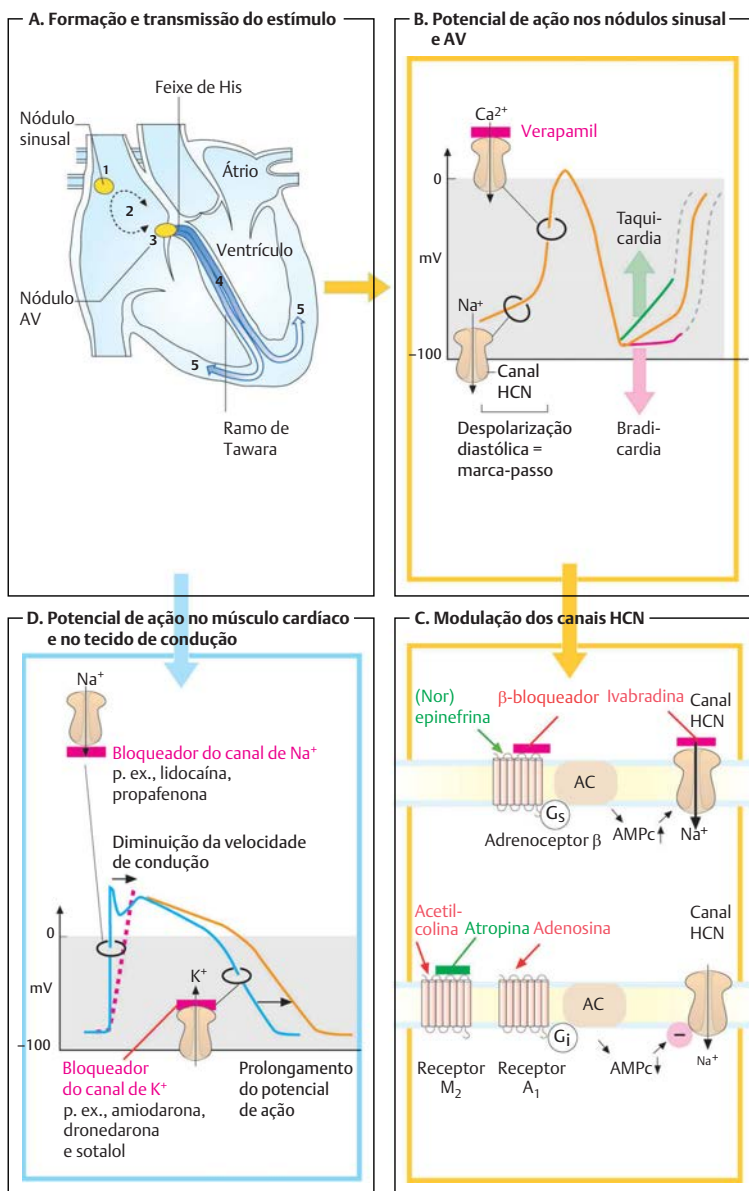


Figura 18.3

► **Antiarrítmicos bloqueadores de canais de K^+** (► Fig. 18.3C). Atrasam a repolarização do potencial de ação e prolongam o período refratário até que as células musculares cardíacas sejam estimuladas novamente. Pertencem ao grupo a amiodarona, a dronedarona, o sotalol e o vernacalanto. O *sotalol*, além dos canais de K^+ , também bloqueia os receptores β . O *vernacalanto* diminui principalmente o fluxo I_{KUR} do K^+ nos átrios e pode ser utilizado por via IV para conversão da fibrilação atrial cuja duração é inferior a 7 dias.

A **amiodarona** (► Fig. 18.4A) é o protótipo dos antiarrítmicos bloqueadores de canais de K^+ , mas também pode bloquear diversos outros canais e receptores (entre outros adrenoceptores). Por suas características químicas de derivado benzofurano anfifílico com dois átomos de iodo, apresenta propriedades farmacológicas que devem ser consideradas no tratamento. Devido à forte fixação nos tecidos, a amiodarona é lentamente eliminada do organismo ($t_{1/2} = 30$ a 50 dias). Na forma não protonada, a amiodarona é muito lipofílica e acumula-se no tecido adiposo. No pH ácido dos lisossomos, ela é protonada e forma complexos com fosfolípidos de membrana de difícil degradação. Esses complexos são visíveis por microscopia eletrônica incluídos como corpúsculos multicamadas (como cebolas) em muitas células, como, por exemplo, na córnea ocular, onde são responsáveis por transtornos visuais. As moléculas de iodo podem interferir na função tireóidea, podendo resultar em hiper ou hipotireoidismo. Outros efeitos indesejados são a fotossensibilização (muito raro) e a fibrose pulmonar. A *dronedarona* é um derivado da amiodarona sem iodo, com meia-vida mais breve (25 a 30 horas) e sem os problemas de impregnação tecidual e interferência na função tireóidea, mas seu efeito antiarrítmico também é menor do que o da amiodarona. Devido ao prolongamento da repolarização, os antiarrítmicos da classe III podem estimular *arritmias torsades de pointes* que podem evoluir para fibrilação ventricular, que põe a vida em risco. Para segurança, o intervalo QT_c no ECG deve ser monitorado.

Tratamento da fibrilação atrial

A fibrilação atrial é o distúrbio de ritmo cardíaco mais frequente e pode resultar de lesão estrutural dos átrios por diversas patologias (► Fig. 18.4B). Disparadores arritmogênicos nas veias pulmonares podem causar fibrilação transitória, duradoura e até permanente por estimulação circulante nos átrios. O isolamento elétrico desses disparadores nas veias pulmonares por meio de ablação por cateter constitui o tratamento da causa. Como o átrio fibrilante não contrai de modo coordenado, podem ser formados trombos e, assim, aumenta o risco de AVE (acidente vascular encefálico) por embolia das artérias cerebrais. O tratamento da fibrilação atrial tem os seguintes objetivos:

- Reduzir o risco de AVE;
 - Controlar a frequência;
 - Converter ao ritmo sinusal (controle de ritmo).
- O principal objetivo terapêutico é evitar o AVE com a administração de anticoagulantes (p. 160). Em segundo lugar, são controlados a frequência e o ritmo. Por sua função de filtro, o nódulo AV impede a entrada da fibrilação atrial nos ventrículos, mas a função bombeadora ventricular é irregular em certas circunstâncias ("arritmia absoluta", ausência de onda P no ECG). Fases rápidas de transmissão AV podem causar taquicardia ventricular com volume de enchimento ventricular reduzido e bombeamento insuficiente. Fármacos que diminuam a transmissão AV (*β -bloqueadores, glicosídeos digitálicos e verapamil*) podem ajudar a reduzir a frequência ventricular (objetivo: < 110/min). Medidas para restabelecer o ritmo sinusal normal (controle de ritmo) são eficazes quando a fibrilação atrial já não acontece há muito tempo. Com uso de desfibrilador e anestesia breve, pode ser realizada uma conversão elétrica. Alternativamente, os seguintes fármacos podem ser utilizados para a conversão e a manutenção do ritmo sinusal: *vernacalanto* (IV), *flecainida*, *propafenona*, *sotalol*, *dronedarona* ou *amiodarona* (por via oral). Devido ao risco de efeito pró-arritmogênico, o uso de antiarrítmicos das classes I e III deve ser cuidadosamente avaliado, sobretudo diante de doenças cardíacas estruturais. Sob certas condições, marca-passos inovadores e procedimentos de cateterização podem complementar a farmacoterapia de longa duração ou até mesmo substituí-la.

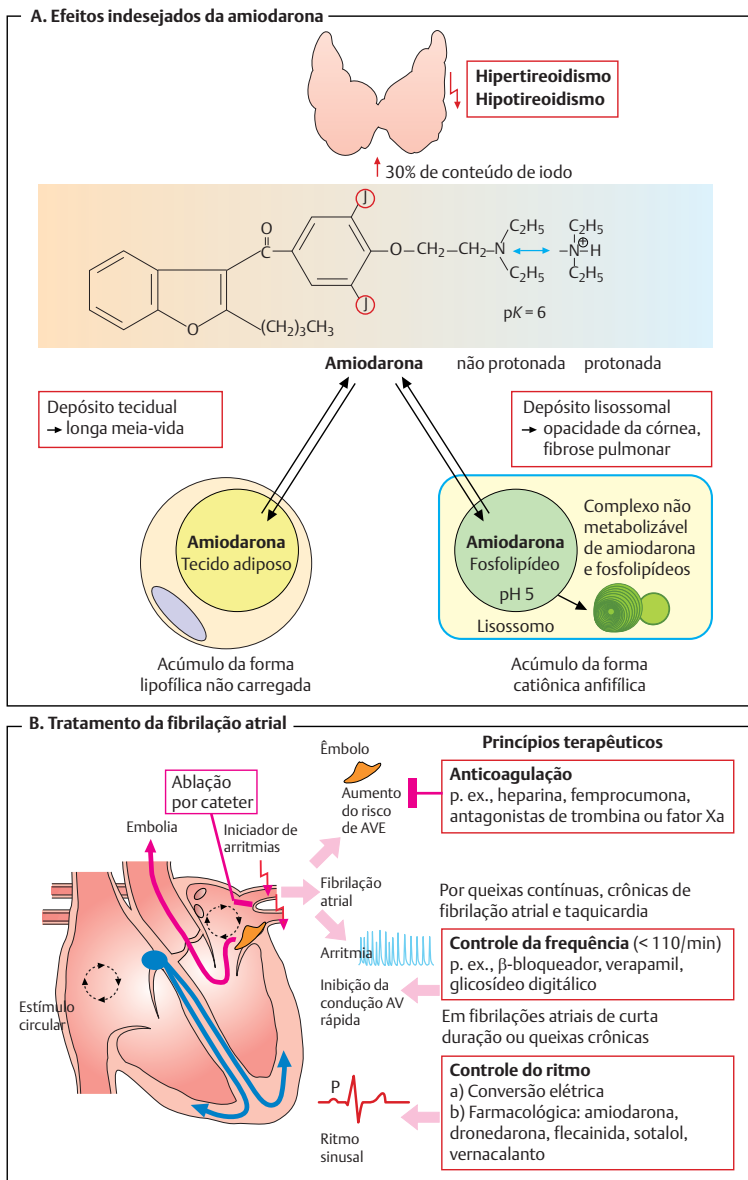


Figura 18.4

Tratamento de anemias

Anemia é a redução do número de hemácias no sangue ou do conteúdo de pigmento hemoglobina presente neles.

► **Eritropoiese** (► Fig. 19.1A). As hemácias desenvolvem-se a partir de células-tronco por meio de várias divisões celulares. Após, ocorre a síntese da hemoglobina e, por fim, a expulsão do núcleo celular.

A eritropoiese é estimulada pelo hormônio *eritropoietina* (uma glicoproteína), liberado pelos rins quando a pressão parcial de oxigênio renal diminui. A anemia nefrogênica pode ser reduzida por administração parenteral de eritropoietina recombinante (**epoetina**) ou eritropoietina hiperglicosilada (**darbepoetina**, de meia-vida mais longa do que a epoetina). Para características da epoetina e outros ativadores da produção de hemácias, ver a seção “Estimulação da produção de hemácias” (p. 168).

Até mesmo em pessoas saudáveis, a eritropoietina aumenta a formação de hemácias e, portanto, a capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue. Esse efeito é equivalente ao treinamento em grandes altitudes por atletas de alto desempenho e é considerado *doping*.

Após injeção IV, a eritropoietina é inativada biologicamente por hidrólise dos resíduos de açúcares, com meia-vida de cerca de 5 horas; após a injeção SC, com meia-vida de mais de 20 horas.

Com produção suficiente de eritropoietina, um **distúrbio** da eritropoiese pode ter duas causas principais:

1. **Inibição da multiplicação celular**, por uma síntese de DNA insuficiente. Isso ocorre nas **deficiências de cianocobalamina** (vitamina B₁₂) ou de **ácido fólico** (anemia macrocítica hipercrômica).

2. **Alteração na síntese da hemoglobina**, o que ocorre em **deficiências de ferro** (anemia microcítica hipocrômica).

Vitamina B₁₂ (cianocobalamina)

A vitamina B₁₂ (► Fig. 19.1B) é produzida por bactérias. A vitamina B₁₂ produzida no colo não é absorvida. Fígado, carnes, peixes, derivados do leite e ovos são fontes ricas dessa vitamina. A **necessidade mínima** é de aproximadamente 1 µg/dia e requer o chamado **“fator intrínseco”**

oriundo das células parietais do estômago para ser absorvida no intestino. O complexo formado com essa glicoproteína sofre endocitose no íleo. Ligada à sua proteína de transporte, a transcobalamina, a vitamina B₁₂ alcança o fígado, onde é armazenada, ou as células corporais.

Uma **causa frequente da deficiência de vitamina B₁₂** é a gastrite atrófica, que leva à **deficiência do fator intrínseco**. Além da anemia megaloblástica, ocorrem lesões às mucosas e distúrbios da função dos nervos devidos à degeneração da bainha de mielina (**anemia perniciosa**). O **tratamento** consiste na **administração parenteral de cianocobalamina** ou de **hidroxocobalamina** (vitamina B_{12a}; troca do grupo –CN pelo grupo –OH).

Ácido fólico

Os vegetais folhosos e o fígado são ricos em ácido fólico (AF) (► Fig. 19.1B). A **necessidade mínima** é de cerca de 50 µg/dia. A poliglutamina-AF alimentar é hidrolisada à monoglutamina-AF antes de ser absorvida. As **causas de deficiência** incluem baixa ingestão, distúrbio da absorção (efeito adverso de vários fármacos) e aumento das necessidades diárias durante a gestação. Nas primeiras semanas de gestação, a deficiência de AF pode causar graves distúrbios no embrião: malformação do tubo neural (até mesmo o não fechamento do canal vertebral). Portanto, a profilaxia do AF deve iniciar logo após a concepção. Em estágios posteriores, o defeito não consegue mais ser revertido com o AF. Os **sinais de deficiência** são anemia megaloblástica e lesões de mucosa. O **tratamento** consiste em suplementação oral de **ácido fólico**.

A administração de AF pode mascarar a deficiência de vitamina B₁₂. A vitamina B₁₂ é necessária para converter o metiltetra-hidro-AF em tetra-hidro-AF, importante para a síntese de DNA (► Fig. 19.1B). A inibição dessa reação em consequência de falta de vitamina B₁₂ pode ser compensada com o aumento da ingestão de AF, não ocorrendo anemia por falta de vitamina B₁₂; a degeneração nervosa, entretanto, progride sem ser detectada. Em virtude da ausência de alterações hematológicas, o diagnóstico é difícil. Por isso, o uso indiscriminado de preparações multivitamínicas que contêm AF pode ser prejudicial.

Anemia ferropriva

O ferro ingerido com os alimentos se apresenta em diversas formas: Fe^{3+} , que não é absorvido pela mucosa do intestino delgado; Fe^{2+} , que é absorvível, a princípio; e, por fim, o ferro ligado ao heme. Esse complexo de ferro (hemoglobina e mioglobina) é particularmente bem absorvido e, na história da humanidade, garantiu seu suprimento fisiológico adequado antes de os compostos de ferro inorgânico – na “Idade do Ferro” – invadirem a cozinha.

Para o ferro heme, existe uma **proteína transportadora de heme** na membrana apical dos enterócitos. Após endocitose desse complexo, o Fe^{2+} é liberado por uma **heme-oxigenase** e pode sair da célula com ajuda do transportador **ferroportina** basolateral.

Para a absorção do Fe^{2+} , existe um **transportador de metais divalentes** apical, que leva o Fe^{2+} para o citosol e, como o Fe^{2+} originado do heme, pode sair novamente do enterócito por meio da ferroportina. Na superfície da membrana, ocorre oxidação para Fe^{3+} pela **hefaestina** com ligação imediata à **transferrina**, a forma de transporte do ferro no organismo.

A absorção enteral do ferro está sujeita à reatrolimentação negativa: apenas é absorvido o ferro necessário. O controle é feito pela ferroportina disponível para a exportação pelos enterócitos. A quantidade de ferroportina disponível é determinada pela **hepcidina**, que aumenta ou diminui as unidades de ferroportina disponíveis: por esse modo, ocorre o denominado **bloqueio de mucosa** (mecanismo de proteção contra intoxicação oral por ferro).

A **causa da deficiência de ferro** geralmente é a perda crônica de sangue (p. ex., devido a úlceras ou tumores gastrintestinais). Um litro de sangue tem 500 mg de ferro. Apesar do aumento da taxa de absorção, ele não consegue acompanhar a perda, e a reserva corporal diminui. A deficiência de ferro causa um distúrbio da síntese de hemoglobina: **anemia ferropriva**.

O **tratamento de escolha** (após a causa do sangramento ser encontrada e eliminada) consiste na **administração oral de compostos**

de Fe^{2+} . O restabelecimento das reservas de ferro pode levar meses. Entretanto, a administração oral é vantajosa por ser impossível sobrecarregar o corpo com o ferro por meio da mucosa intacta, pois essa absorção é regulada pela demanda (bloqueio de mucosa).

Efeitos adversos. Devido às queixas gastrintestinais frequentes (dor epigástrica, diarreia, constipação), é necessário que as preparações de ferro sejam ingeridas junto ou após as refeições, embora a absorção seja maior com estômago vazio.

Interações. Os antiácidos inibem a absorção do ferro. A associação ao ácido ascórbico (vitamina C) para proteger o Fe^{2+} da oxidação a Fe^{3+} é teoricamente lógica, mas desnecessária na prática.

A **administração parenteral de sais de Fe^{3+}** é indicada somente quando não for possível uma reposição adequada por via oral. Há risco de dosagem excessiva com deposição de ferro nos tecidos (**hemossiderose**). A capacidade de ligação da transferrina é limitada, e o Fe^{3+} livre é tóxico. Por isso, são empregados complexos de Fe^{3+} que podem doar Fe^{3+} diretamente para a transferrina ou que podem ser fagocitados por macrófagos, permitindo que o ferro seja incorporado aos estoques de ferritina. **Efeitos adversos** possíveis na injeção IM são dor persistente no local de injeção e coloração da pele; na injeção IV, rubor, hipotensão e choque anafilático.

Deve ser destacado um aspecto prático do tratamento da anemia ferropriva por via oral. A dosagem diária necessária é da ordem de **100 a 200 mg de Fe^{2+}** . O ferro não pode ser oferecido como íon isolado, mas sempre em uma forma ligada como sulfato, succinato ou gliconato de ferro, entre outros. Na massa molecular desses compostos, o ferro tem a menor parcela: no caso do sulfato e do succinato de Fe^{2+} , somente cerca de um terço; no caso do gliconato, apenas um oitavo da massa. Portanto, se o tratamento exige 100 mg de Fe^{2+} , devem ser prescritos 300 mg de sulfato de ferro ou 800 mg de gliconato de ferro.

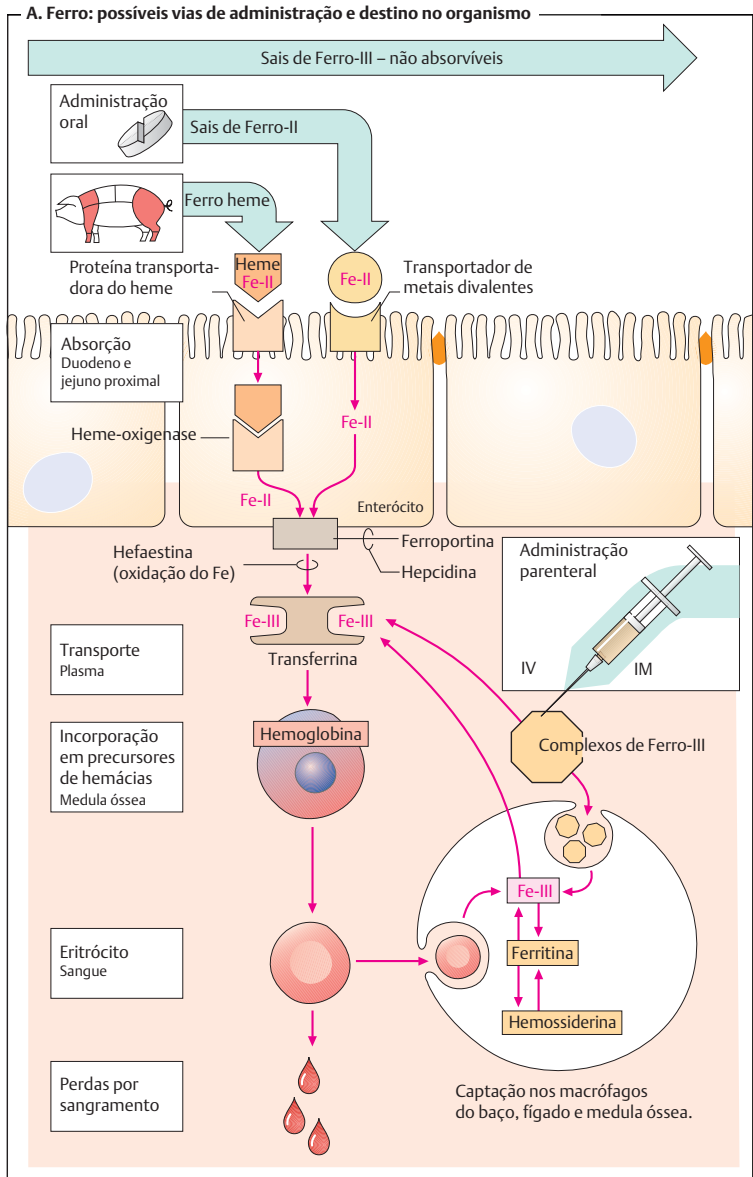


Figura 19.2

Profílatia e tratamento das trombozes

Após uma lesão vascular, são ativados a aglutinação das plaquetas (trombócitos) e o sistema de coagulação (► Fig. 20.1A) para, com plaquetas e moléculas de fibrina, formar um “tampão” que fecha a lesão e interrompe o sangramento (homeostasia). A formação desnecessária de um coágulo intravascular – uma **trombose** – pode pôr a vida em risco. Se o coágulo se forma em uma placa ateromatosa na artéria coronária, há risco de infarto do miocárdio; um trombo em uma veia profunda nas pernas pode se desprender e ser levado para uma artéria pulmonar, causando **embolia pulmonar**; na fibrilação atrial, podem se formar trombos nas aurículas que, ao se desprenderem, alcançam artérias cerebrais e causam um AVE.

Para a **profílatia** das trombozes, servem os fármacos que *diminuem a coagulabilidade do sangue*, bem como inibidores da aglutinação das plaquetas (p. 166), as quais participam da formação do trombo, sobretudo nas artérias. Para o **tratamento** das trombozes, são utilizados fármacos que dissolvem a rede de fibrina – **fibrinolíticos** (p. 164).

Após uma lesão endotelial, as plaquetas circulantes no sangue fixam-se na matriz extracelular exposta e produzem, em poucos minutos, um aglutinado rico em plaquetas, ainda lábil (► Fig. 20.1A). Esse processo é denominado **homeostasia primária**. Se houver células da parede celular ou dos tecidos que possuam o fator tecidual (FT) disponível nas suas membranas celulares, inicia-se a **homeostasia secundária**. Nessa fase, participam inúmeras proteínas do sistema de coagulação plasmático que interagem, em parte, com os aglutinados de plaquetas e fecham a lesão vascular com um trombo de fibrina, o fator XIIIa estabiliza.

Os **fatores de coagulação** são moléculas de proteínas que são convertidas em proteases ativas pela separação de fragmentos de suas moléculas (com exceção da fibrina e dos fatores Va e VIIIa). Alguns dos fatores ativados – entre eles, os fatores II, VII, IX e X, dependentes de vitamina K – requerem a presença de fosfolípidos (PLs) e íons Ca^{2+} para sua atividade proteolítica. No organismo, predomina a ativação da cascata da coagulação mediada pelo FT em complexo com o fator VIIa. Antigamente, essa via era denominada “sistema extrínseco”. O “sistema intrínseco”, iniciado pelo fator XIIIa, pode ser ativado por superfícies endógenas (p. ex., colágenos) ou artificiais (p. ex., vidro, caulim) com carga ne-

gativa. Em defeitos de coagulação hereditários (p. ex., hemofilia), podem ser utilizados fatores de plasma humano podem ser substituídos por fatores recombinantes, como, por exemplo, alfaotocog e alfuroctocog.

A coagulação pode ser inibida *in vivo* por (► Fig. 20.1A):

1. **Inibidores da aglutinação das plaquetas** (p. ex., ácido acetilsalicílico ou clopidogrel inibem a formação de um coágulo rico em plaquetas). Atuam principalmente no sistema arterial e são utilizados, por exemplo, na profílatia e no tratamento de infartos do miocárdio (p. 328).
2. **Inibidores diretos** da cascata da coagulação, que inibem a atividade protease dos fatores Xa e IIa (trombina).
3. **Inibidores indiretos do fator Xa/IIa**, que atuam, por um lado, reforçando o inibidor fisiológico antitrombina (ver heparina, p. 162) e, por outro, os derivados cumarínicos (p. 160), que diminuem a síntese dos fatores ativáveis e γ -carboxilados II, VII, IX e X inibindo sua carboxilação no fígado.

No tratamento das trombozes, é necessário diferenciar os trombos arteriais dos venosos. Os trombos arteriais são aglutinados de plaquetas sobre defeitos das paredes vasculares. Os trombos venosos são redes de fibrina que se formam em locais onde o sangue circula lentamente ou está estagnado.

► **Inibidores diretos da cascata da coagulação** (► Fig. 20.1B). A **ivaroxabana** e a **apixabana** são inibidores seletivos e reversíveis do fator Xa ativado. Uma inibição específica da trombina pode ser obtida com a **dabigatrana**, que é administrada como éster precursor inativo. Esses inibidores são utilizados para impedir a trombose venosa após cirurgias de prótese de quadril ou joelho, bem como profílatia de AVE na fibrilação atrial. Como a dabigatrana é eliminada sobretudo pelos rins, a função renal deve ser vigiada, pois, em uma insuficiência renal, a concentração plasmática pode aumentar e, com isso, o risco de hemorragia também. O polipeptídeo **hirudina**, presente na saliva da sanguessuga (*Hirudo medicinalis*), inibe a coagulação do seu “alimento” por bloqueio do centro ativo da trombina. A **lepirudina** e a **bivalirudina** são análogos produzidos por biotecnologia e podem ser utilizadas em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina (TIH) tipo II (p. 162) ou síndrome coronária aguda.

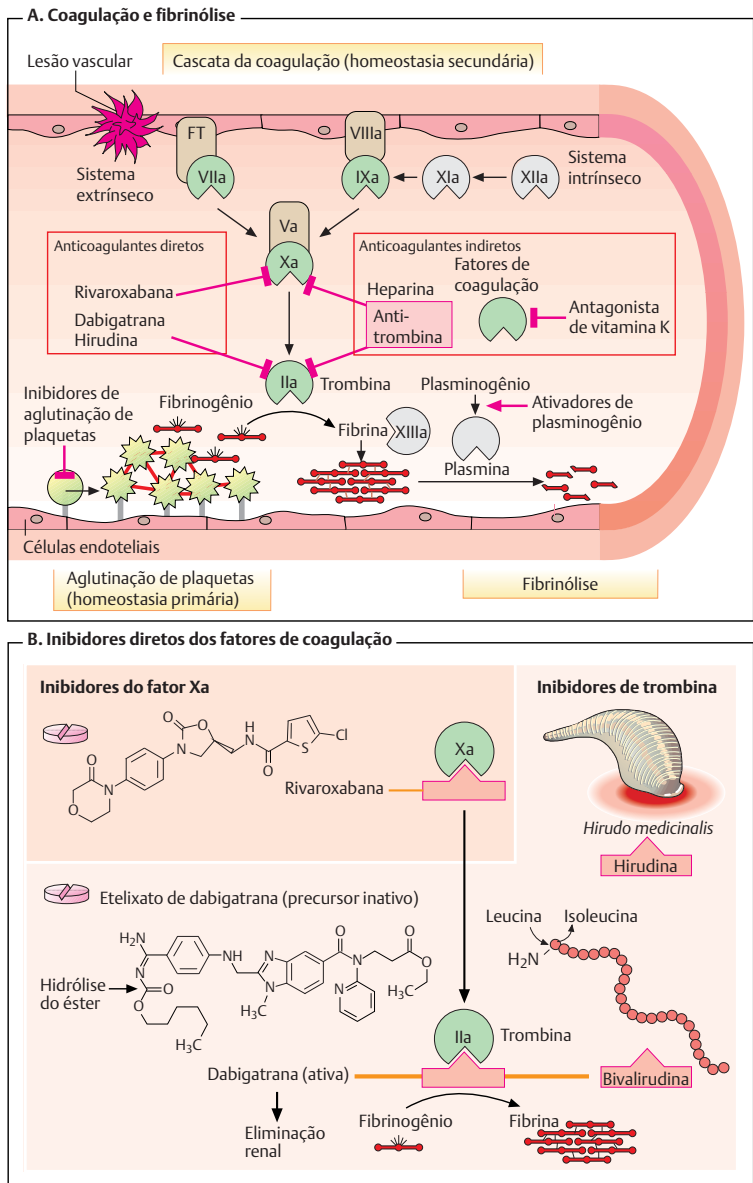


Figura 20.1

Inibição da síntese de fatores de coagulação dependentes de vitamina K

A vitamina K promove, no fígado, a adição de grupos carboxila em resíduos de ácido glutâmico nos precursores dos fatores II, VII, IX e X (► Fig. 20.2A). A vitamina K é um cofator da enzima γ -glutamilcarboxilase e é oxidada a epóxido de vitamina K na reação. Os grupos COOH são necessários para a ligação, mediada por Ca^{2+} , aos fosfolípidos superficiais e para a ativação máxima da coagulação. O epóxido de vitamina K retorna a hidroquinona-vitamina K em uma reação de duas etapas sob ação da vitamina K epóxido redutase, tornando a disponibilizar o cofator. Há diversos derivados da vitamina K de diferentes origens: vitamina K₁ (fitomenadiona), de plantas clorofiladas; vitamina K₂, das bactérias intestinais; e vitamina K₃ (menadiona), é sintética. Todas são hidrofóbicas e necessitam de sais biliares para absorção intestinal.

Anticoagulantes orais

Relacionadas estruturalmente com a vitamina K, as **4-hidroxicumarinas** atuam como uma “falsa” vitamina K, inibem a vitamina K epóxido redutase, provocando falta de vitamina K ativa. Estão disponíveis a femprocumona ($t_{1/2}$ de eliminação de 2 a 5 dias), a varfarina ($t_{1/2}$ de eliminação de 1 a 2 dias) e o acenocumarol (2 a 6 horas).

As cumarinas são bem absorvidas após administração oral. A duração da ação varia consideravelmente. A síntese dos fatores de coagulação depende da relação entre a concentração intra-hepatócito de cumarina e de vitamina K. A dose necessária para um efeito anticoagulante adequado precisa ser determinada individualmente para cada paciente, monitorizando a relação normalizada internacional (INR, do inglês *international normalized ratio*), introduzida como substituta ao antigo valor de Quick.

► **Indicações.** As hidroxicumarinas são utilizadas para a profilaxia do tromboembolismo quando há um risco considerável como, por exemplo, na fibrilação atrial ou depois de substituição de válvula cardíaca.

O **efeito adverso mais importante** é o **sangramento**. Com as cumarinas, ele pode ser combatido com a administração de vitamina K₁. Contudo, a coagulação do sangue retorna ao normal somente depois de horas ou dias, quando o fígado houver reassumido a síntese e restabelecido níveis sanguíneos suficientes de fatores de coagulação carboxilados. Em ca-

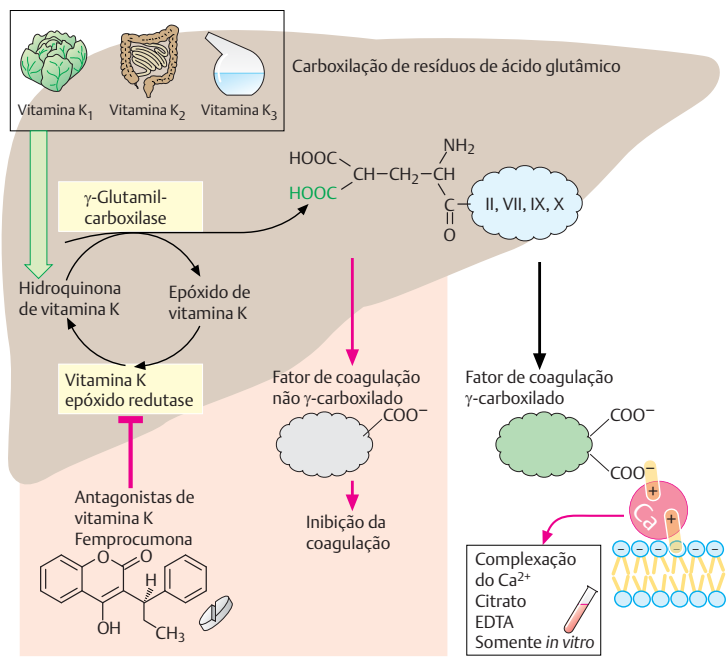
sos de urgência, os fatores deficientes devem ser repostos diretamente (p. ex., com transfusão de sangue total ou de concentrado de protrombina).

Outros efeitos adversos notáveis: no início do tratamento, necrose hemorrágica da pele e alopecia; utilizadas durante a gestação, podem ocorrer, no feto, distúrbios na formação de cartilagem e ossos e lesões no SNC (em virtude do sangramento); além disso, há risco de sangramento retroplacentário.

► **Interferências farmacológicas e dietéticas.** O ajuste da dosagem de hidroxicumarina requer um delicado equilíbrio entre riscos opostos: sangramento, por efeito exagerado, e trombose, por efeito insuficiente (► Fig. 20.2B). Após um ajuste bem-sucedido da dosagem, pode ocorrer perda do controle em uma ou outra direção se certos fatores forem ignorados. Se o paciente muda os hábitos alimentares e consome mais vegetais, a vitamina K pode predominar sobre os seus antagonistas. Se as bactérias intestinais produtoras de vitamina K forem eliminadas devido a um tratamento antibacteriano, o efeito do antagonista de vitamina K pode predominar. Fármacos que alteram a capacidade hepática de biotransformação por indução enzimática (p. 54) podem acelerar a eliminação da hidroxicumarina e, assim, diminuir sua concentração no sangue. Já os inibidores da biotransformação hepática (p. ex., antimicóticos azóis) aumentam a ação das hidroxicumarinas. Além das alterações farmacocinéticas, precisam ser consideradas as interações farmacodinâmicas. Assim, o ácido acetilsalicílico é contraindicado pois (a) retarda a homeostasia ao inibir a aglutinação das plaquetas e (b) lesa a mucosa gástrica com erosão dos vasos sanguíneos.

Antagonistas de vitamina K

Consistem em fármacos muito ativos: reduzem o risco de um AVE por fibrilação atrial crônica em até 60%. A dosagem correta pode ser controlada por meio do valor INR em testes laboratoriais. No caso de dosagens excessivas ou sangramentos, dispõe-se de antídotos como a vitamina K e os concentrados de fatores. Devido ao elevado número de efeitos adversos (► Fig. 20.2B), o tratamento é correto apenas em 50 a 60% dos pacientes. Estudos clínicos ainda precisam mostrar que os inibidores diretos de trombina ou de fator Xa exibem um perfil risco-benefício melhor (p. 24).

A. Inibição dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K**B. Possíveis interações**

Risco de trombose	Ajuste ótimo	Risco de sangramento
<p>Aumento da ingestão de alimentos ricos em vitamina K</p> <p>Aumento</p> <p>Efeito da vitamina K</p> <p>Diminuição</p> <p>Inibição da absorção intestinal de cumarina em virtude de adsorventes, p. ex., antiácidos, carvão medicinal</p> <p>Estimulação da biotransformação hepática da cumarina: indução enzimática, p. ex., por rifampicina e carbamazepina</p>		<p>Ataque às bactérias intestinais produtoras de vitamina K pelos antimicrobianos</p> <p>Diminuição</p> <p>Efeito da hidroxycumarina</p> <p>Aumento</p> <p>Inibição da biotransformação hepática da cumarina, p. ex., por cimetidina e metronidazol</p>

Figura 20.2

Heparina

► **Origem e estrutura.** A heparina (► Fig. 20.3A) pode ser obtida do intestino de suínos, onde está presente (junto com a histamina) em vesículas de armazenamento dos mastócitos. As moléculas de heparina são cadeias de aminoácidos que contêm grupos $-\text{COO}^-$ e $-\text{SO}_3^-$. O comprimento da cadeia não é constante, mas a eficácia terapêutica varia conforme o comprimento da cadeia. A potência de um preparado é padronizado em unidades internacionais (UI) de atividade por bioensaios e comparação com um preparado de referência. A massa molecular (MM) da *heparina não fracionada* varia de 4.000 a 40.000, com um pico em torno de 15.000. A *heparina fracionada de baixa massa molecular* pode ser produzida por hidrólise da heparina nativa; o tamanho molecular é menos heterogêneo com MM média de 5.000 (p. ex., certoparina, dalteparina e enoxaparina). O *fondaparinux* (MM de 1.728), sintético, assemelha-se à subunidade pentassacarídeo básica da heparina, essencial para a atividade. As numerosas cargas negativas são significativas em vários aspectos:

1. Contribuem para a formação do complexo com a antitrombina, que é a base do efeito anticoagulante;
2. Permitem a complexação da heparina com seu antídoto, a protamina (uma proteína poliacetônica do sêmen do salmão);
3. Devido à sua baixa penetrabilidade nas membranas, a heparina deve ser injetada.

► **Mecanismo de ação.** A *antitrombina* é uma glicoproteína que circula no sangue e é capaz de inibir os fatores de coagulação ativados. A antitrombina ocupa e bloqueia irreversivelmente o seu centro ativo. A heparina inibe a coagulação mediante aumento da ligação da antitrombina ao fator de coagulação ativo em mais de 1.000 vezes. Para inativar a trombina, a molécula de heparina deve contar simultaneamente

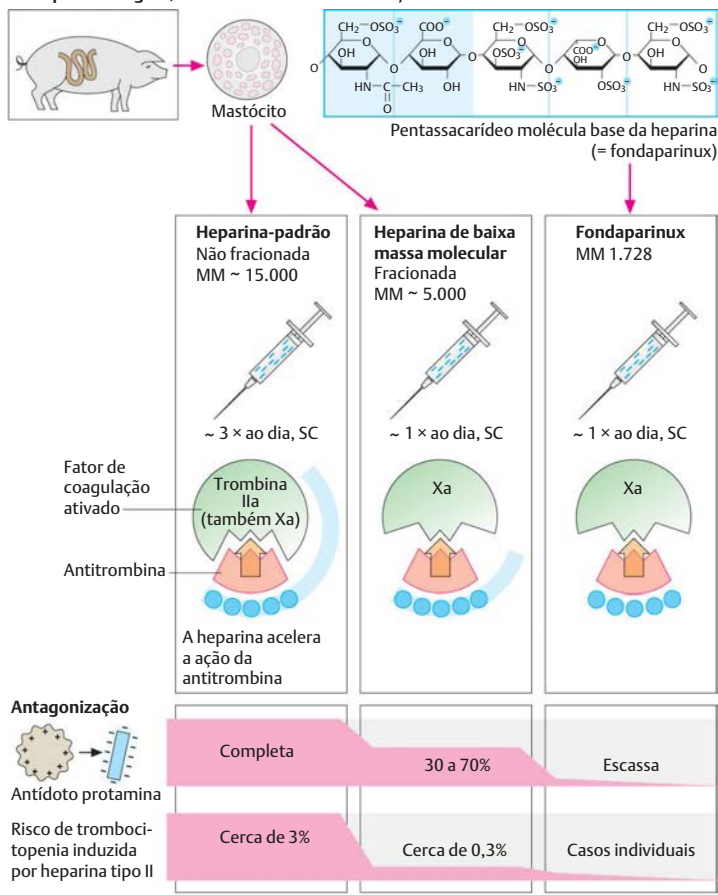
o fator **e** a antitrombina. Com o fator Xa, contudo, é suficiente o contato entre a heparina ou o fondaparinux e a antitrombina para obter inativação.

► **Indicações.** A heparina é utilizada na profilaxia e no tratamento da trombose. Para a profilaxia, é suficiente uma dosagem baixa por via SC. A heparina-padrão deve ser injetada cerca de três vezes ao dia; para as heparinas fracionadas e o fondaparinux, pode ser suficiente uma vez ao dia. Para o tratamento da trombose, a heparina deve ser infundida por via IV em dosagens diárias maiores. Se a heparina não fracionada for utilizada durante cirurgias (p. ex., para inibir a coagulação em cirurgias com uso de circulação extracorpórea) ou exames de cateterismo cardíaco, sua ação pode ser completamente revertida com a administração de protamina. As ações das heparinas de baixa massa molecular ou do fondaparinux são pouco (ou nem mesmo) antagonizadas pela protamina.

► **Efeitos adversos.** São esperados sangramentos no tratamento com heparina. A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) tipo II é uma complicação perigosa adicional (► Fig. 20.3B). Ela resulta da formação de anticorpos que precipitam com a heparina ligada em plaquetas. As plaquetas aglutinam e originam obstruções vasculares. Pode ocorrer hemorragia devida à trombocitopenia. O risco de uma TIH-II com o uso de heparina não fracionada é cerca de 10 vezes maior do que com heparina de baixa massa molecular ou com fondaparinux. Se ocorrer uma TIH-II, a heparina deve ser imediatamente suspensa, e o tratamento pode prosseguir com um derivado da hirudina (p. 158).

O **heparinoide** sulfato de heparano ocorre no medicamento danaparóide. Sua cadeia é composta por parte da molécula de heparina (indicada pelo sombreado azul em **A**). Seu efeito é mediado pela III.

A. Heparina: origem, estrutura e mecanismo de ação



B. Trombocitopenia induzida por heparina tipo II

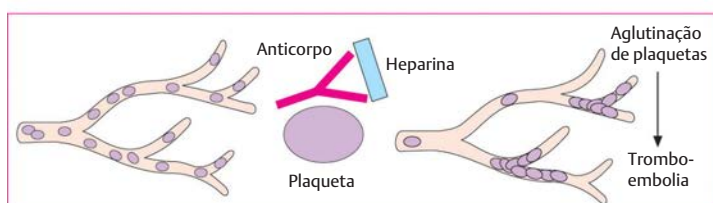


Figura 20.3

Fibrinolíticos

A rede de fibrina de um coágulo pode ser hidrolisada pela plasmina. Como protease, a plasmina pode hidrolisar não apenas a fibrina, mas também o fibrinogênio e outras proteínas. A plasmina resulta de seu precursor inativo, o plasminogênio, presente no sangue. Em condições fisiológicas, a especificidade contra a fibrina é obtida devido, entre outros aspectos, à ativação ocorrer preferencialmente no coágulo de fibrina.

O **ativador de plasminogênio tecidual** (t-PA) é liberado no sangue pelas células endoteliais quando o fluxo de sangue se interrompe. Próximo do centro catalítico, essa protease tem outros domínios funcionais, incluindo o ponto de ligação da fibrina. Durante o contato com a fibrina, a velocidade de conversão do plasminogênio em plasmina é muitas vezes maior do que no sangue circulante. O plasminogênio também tem sítios de ligação para a fibrina.

Os **ativadores de plasminogênio** disponíveis para uso terapêutico são denominados **fibrinolíticos**; eles são infundidos por via IV no infarto do miocárdio, no acidente vascular encefálico, na trombose de veias profundas nas pernas, na embolia pulmonar e em outras obstruções trombóticas vasculares. Quanto antes for iniciado o tratamento após a formação do trombo, melhor será a possibilidade de obter a patência do vaso obstruído.

Com o efeito desejado, também há o risco de sangramentos como **efeito adverso** mais significativo, devido a, além do coágulo de fibrina intravascular formando o trombo, também serem dissolvidos outros coágulos de fibrina que vedam defeitos na parede vascular. Além disso, o emprego dos fibrinolíticos encerra o risco de que o fibrinogênio e outros fatores de coagulação que circulam no sangue também sofram hidrólise ("estado lítico sistêmico").

A **estreptocinase** é o fibrinolítico mais antigo. Não tem atividade enzimática por si; só depois de se ligar a uma molécula de plasminogênio é que se forma o complexo que ativa o plasminogênio. A estreptocinase é produzida por estreptococos. Anticorpos contra a estreptocinase podem estar presentes como resultado de infecções estreptocócicas anteriores e podem levar a reações de intolerância.

A **urocinase** é um ativador de plasminogênio endógeno que ocorre em diversos órgãos. A urocinase utilizada terapeuticamente é obtida de células renais humanas cultivadas. Não são esperados anticorpos circulantes. A urocinase tem um custo mais elevado do que a estreptocinase e também não depende da fibrina para sua ação.

A **alteplase** é um ativador de plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA). Como resultado de sua produção em células eucarióticas de ovário de hamster chinês (CHO, do inglês *Chinese hamster ovary*), há presença de resíduos de carboidratos como na substância original. As dosagens terapêuticas utilizadas são tão elevadas que a alteplase perde sua ação "dependente da fibrina" e, assim, também ativa o plasminogênio circulante. Em infartos do miocárdio recentes, a alteplase parece produzir resultados melhores do que a estreptocinase.

A **tenecteplase** é uma variante do alteplase que foi alterada por mutação em seis pontos, resultando em um prolongamento significativo da meia-vida plasmática ($t_{1/2}$ da tenecteplase = 20 minutos; $t_{1/2}$ da alteplase = 3 a 4 minutos). A tenecteplase é dosificada de acordo com a massa corporal e administrada por injeção IV em bólus.

A **reteplase** é uma variante do t-PA na qual faltam o domínio que liga a fibrina e a cadeia lateral de oligossacarídeo (devido à produção em *E. coli*, um procaríote). É eliminada mais lentamente do que o alteplase. Enquanto o alteplase é administrado por infusão, a reteplase pode ser administrada em duas injeções em bólus, com intervalos de 30 minutos.

Deve ser mencionado, ainda, um análogo da plasmina de ação direta: a **ocriplasmina**. Injetada no globo ocular, deve hidrolisar pontes proteicas prejudiciais formadas entre o humor vítreo e a retina (tração vitreomacular) que podem ocorrer em idosos.

► **Inibidores de plasmina.** O ácido tranexâmico e o ácido *p*-aminometilbenzoico (PAMBA) são inibidores de plasmina que podem ser úteis em situações de sangramentos. Eles exercem um efeito inibidor, ocupando o local de ligação da fibrina do plasminogênio ou da plasmina.

A. Fibrinolíticos

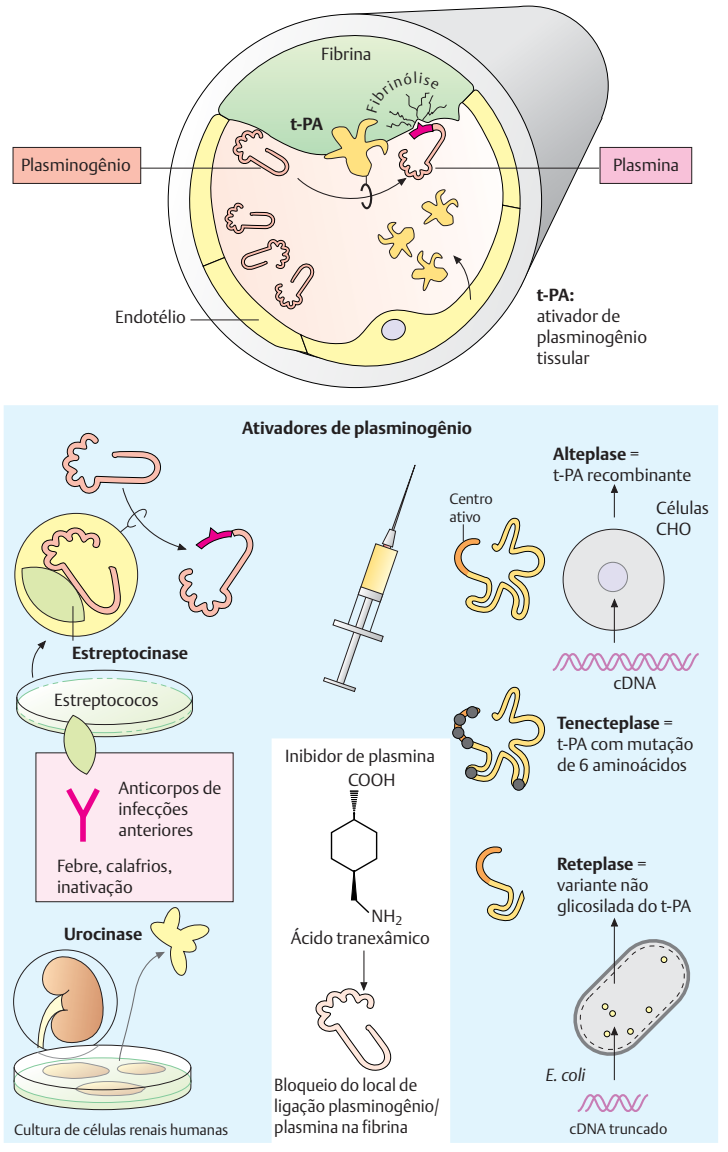


Figura 20.4

Inibidores da aglutinação das plaquetas

As plaquetas (trombócitos) podem aglutinar sobre uma lesão no endotélio vascular ou por interferência na função endotelial (p. ex., por hipertensão, aumento plasmático de LDL, diabetes não controlado, fumo). Por interação com o fator de von Willebrand e colágeno, as plaquetas “grudam” na parede vascular (adesão) e ativam-se. Essa ativação causa alteração da sua forma e secreção de substâncias armazenadas em grânulos intracelulares (p. ex., ADP, 5-HT). Além disso, é ativada a ciclooxigenase (COX)-1, resultando na formação de tromboxano A_2 a partir de ácido araquidônico. A liberação de ADP e tromboxano A_2 ativa os receptores acoplados à proteína G ($P2Y_{12}$ ou receptores TP), o que altera, por fim, a conformação da glicoproteína GPIIb/IIIa na membrana das plaquetas. Com isso, a glicoproteína adquire afinidade pelo fibrinogênio e pode unir as plaquetas entre si. Sobre o defeito endotelial, forma-se um trombo que dificulta o fluxo de sangue ou até obstrui o vaso (p. ex., infarto cardíaco ou encefálico).

A tendência das plaquetas para aglutinação pode ser reduzida por diversas medidas farmacológicas (► Fig. 20.5A): o **ácido acetilsalicílico** bloqueia a síntese de tromboxano mediada por COX-1. Pequenas doses diárias (70 a 100 mg) podem ser suficientes. As indicações incluem, por exemplo, a profilaxia de reinfarto após infarto do miocárdio e de AVE. Apesar da baixa dosagem, não podem ser excluídos eventuais efeitos adversos como lesão à mucosa gástrica ou iniciação de ataques de asma.

Os **antagonistas de receptor de ADP** inibem a aglutinação das plaquetas mediada por ADP. O **clopidogrel** e o **prasugrel**, um novo fármaco, bloqueiam de modo irreversível os receptores $P2Y_{12}$ -ADP. Consequentemente, a aglutinação plaquetária mediada por ADP é inibida por todo o ciclo de vida da plaqueta (cerca de 7 a 10 dias). Ambos os fármacos são precursores inativos convertidos pelo citocromo P450 hepático aos metabólitos ativos, que se ligam covalentemente ao receptor $P2Y_{12}$ (► Fig. 20.5B). Grande parte da dose de clopidogrel é inativada por esterases, e sua biodisponibilidade pode ser

influenciada por polimorfismo genético da CYP. O **ticagrelor** é um antagonista $P2Y_{12}$ competitivo e reversível de ação imediata, pois não precisa de ativação hepática. Os antagonistas de receptores de ADP são utilizados, por exemplo, para prevenção de trombose por *stent* e reinfarto na síndrome coronária aguda (p. 328).

► **Antagonistas na glicoproteína integrina IIb/IIIa.** Os fármacos disponíveis são adequados apenas para administração parenteral e são utilizados, sob certas condições clínicas, na dilatação coronariana percutânea com balão e na angina de peito instável. Eles bloqueiam a proteína que se liga ao fibrinogênio e, assim, diminuem a rede plaquetária mediada por fibrinogênio independentemente do mecanismo desencadeador. O **abciximabe** é um fragmento quimérico de anticorpo Fab contra a glicoproteína IIb/IIIa. **Tirofiban** e **eptifibatida** são antagonistas competitivos no local de ligação do fibrinogênio. Como o abciximabe adere à glicoproteína IIb/IIIa por muito tempo, são necessários dias até que a aglutinação plaquetária se recupere. Os efeitos da tirofiban e da eptifibatida desaparecem em poucas horas. Como os antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa inibem a via final comum da ativação das plaquetas, eles causam risco de sangramentos durante o tratamento.

Efeitos pré-sistêmicos do ácido acetilsalicílico

A inibição da aglutinação plaquetária pelo ácido acetilsalicílico resulta da acetilação e, assim, do bloqueio da COX-1 das plaquetas (► Fig. 20.5B). A especificidade dessa reação é obtida da seguinte forma: a acetilação irreversível da enzima ocorre no sangue da região esplâncnica, isto é, antes de chegar ao fígado. Como o ácido acetilsalicílico é sujeito a uma extensa desacetilação pré-sistêmica, as ciclooxigenases de localização pós-hepática (p. ex., nas células endoteliais) são pouco afetadas. A inibição da COX-1 fica ainda mais restrita às plaquetas por elas serem anucleadas, pois, nas células nucleadas normais, a enzima pode ser sintetizada novamente.

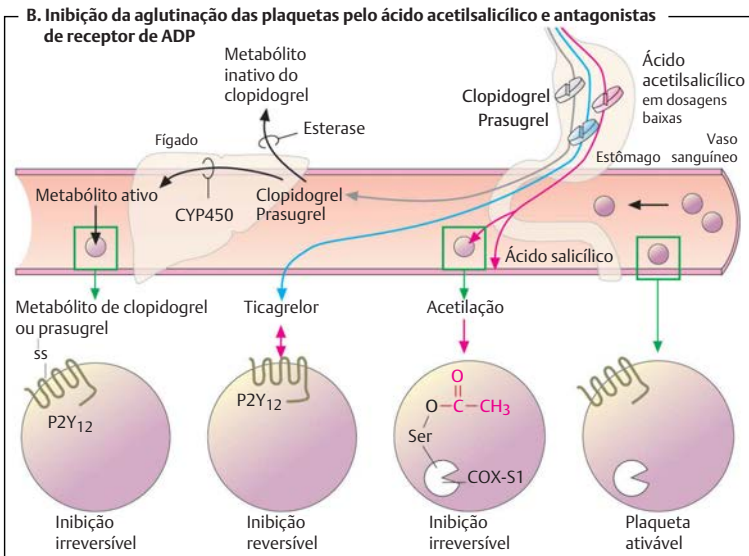
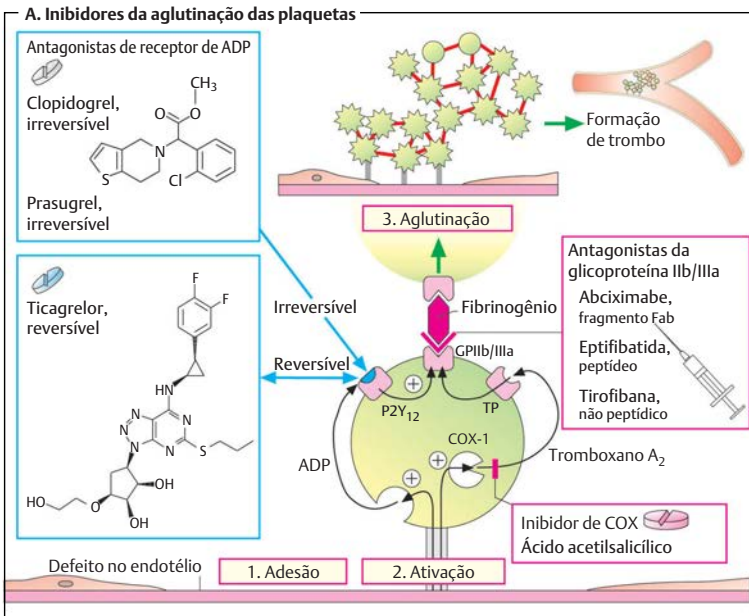


Figura 20.5

Expansores do volume plasmático

Em casos de grande perda de sangue, existe risco de colapso circulatório, o choque. O risco mais imediato não resulta da perda de hemácias, isto é, dos transportadores de oxigênio, mas, sim, da redução do volume de sangue.

Para eliminar o risco de choque, é essencial repor o volume circulatório. Em casos de perda moderada de sangue, pode ser suficiente a administração de um líquido substituto do plasma. O plasma sanguíneo consiste basicamente em água, eletrólitos e proteínas plasmáticas. Contudo, um líquido substituto do plasma não precisa conter **proteínas plasmáticas**. Como **substitutos**, podem ser utilizadas **macromoléculas** ("coloides"), que, como as proteínas plasmáticas, (1) *não saem rapidamente da circulação e são pouco filtráveis nos glomérulos renais* e (2) devido a suas *propriedades coloidosmóticas*, fixam a água e os solutos ali presentes. Para o tratamento da hipovolemia, são utilizados atualmente os bem tolerados polímeros de **hidroxietilamido (hetamido)** e fragmentos polimerizados de **gelatina**.

O **hetamido** é um polissacarídeo ramificado cujas unidades de glicose contêm um grupo hidroxietila em duas posições. Para infusão, estão disponíveis soluções com distintas massas moleculares: 130.000 e 200.000 dälton. No sangue, as moléculas são lentamente hidrolisadas a moléculas menores, passíveis de excreção renal. No uso prolongado, o hetamido apresenta um efeito adverso impressionante: um prurido que pode perdurar por meses e que é de difícil tratamento.

O **polimerizado de gelatina** é obtido pela degradação parcial de moléculas de gelatina e polimerização dos fragmentos com pontes de succinato. O polimerizado tem massa média de 35.000 dälton e é eliminado com $t_{1/2}$ de cerca de 4 horas. Como efeito adverso observa-se, ocasionalmente, reação anafilática.

No **uso prático** das soluções coloides dessa natureza, deve-se atentar para o fato de que as macromoléculas nos distintos preparados se apresentam em várias concentrações e contêm eletrólitos. Em geral, são soluções isotônicas de cloreto de sódio, mas outros íons (K^+ , lactato)

ou glicose podem estar presentes. A escolha do preparado deve ser feita levando-se em conta o estado do paciente hipovolêmico.

A **hipovolemia aguda** naturalmente também pode ser combatida com infusão de albumina. Há preparados de albumina humana e soro humano disponíveis. Os preparados com tempo de validade ilimitado são as **conservas de plasma liofilizado**, destinadas para fins especiais (substituição de albumina, deficiência de albumina).

Diante de uma hemorragia que não apenas cause choque circulatório, mas que também comprometa a oferta de oxigênio aos tecidos, devido à deficiência de hemácias, é necessária a **transfusão de sangue**.

Apêndice: estimulação da produção de hemácias

Deve ser lembrado que, paralelamente à reposição de hemácias por meio de transfusão de sangue, também é possível estimular a produção própria de hemácias com medicamentos. Por técnicas recombinantes, podem ser produzidas as proteínas estimulantes específicas.

A **eritropoietina** é uma glicoproteína de 165 aminoácidos normalmente produzida nos rins. Os análogos recombinantes – **alfaepoetina**, **betaepoetina**, **tetaepoetina** e **zetaepoetina** – diferenciam-se somente no resíduo glicídico. Em contrapartida, a **alfadarbepoetina** diferencia-se por possuir mais locais de glicosilação e, por isso, ser eliminada mais lentamente. Na **betaepoetina metoxipoliétilenoglicol**, a responsável pela eliminação lenta é a cadeia poliétilenoglicol (PEG).

A **trombopoietina** é uma glicoproteína com 332 aminoácidos produzida por diversos tipos de células. O **romiplostim** é uma proteína de fusão de um pedaço de anticorpo Fc e um resíduo essencial de trombopoietina. Para a ativação dos receptores, também é suficiente uma molécula pequena: o **eltrombopague**, que não é proteína e é apropriada para uso oral.

O **fator estimulante de colônia granulocíticas (G-CSF)** é uma glicoproteína com 175 aminoácidos. O filgrastim (não glicosilado), sua forma peguila PEG-filgrastim e o lenograstim glicosilado são "G-CSF-miméticos".

A. Substitutos do plasma

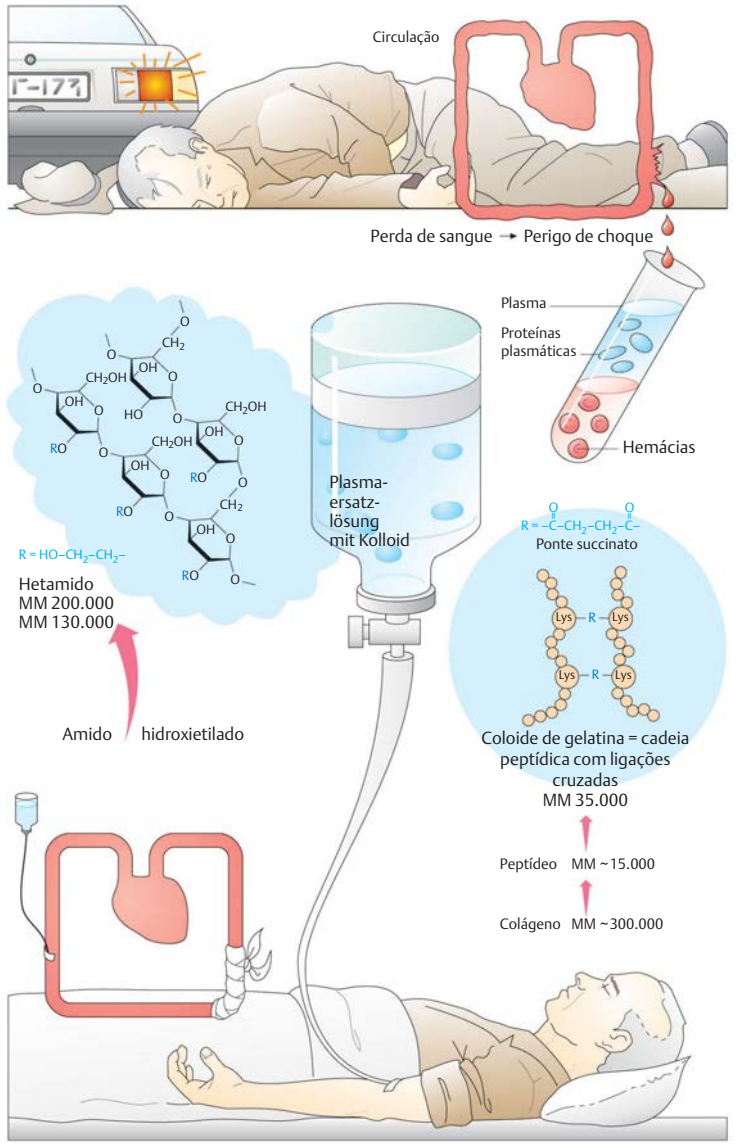


Figura 21.1

Fármacos hipolipemiantes

Os triglicerídeos e o colesterol são constituintes essenciais do organismo. Entre outras funções, os triglicerídeos representam uma forma de armazenamento de energia, e o colesterol é um componente básico das membranas biológicas. Ambos são insolúveis em água e necessitam de uma “embalagem” especial para ser transportados no meio aquoso da linfa e do sangue. Com esse objetivo, pequenas quantidades de lipídeos são revestidas com uma camada de fosfolipídeos, nos quais se encontram incrustadas proteínas: as apolipoproteínas (► Fig. 22.1A). Conforme a quantidade e a composição dos lipídeos armazenados, bem como o tipo de apolipoproteína, distinguem-se quatro formas de transporte (► Tab. 22.1).

► **Metabolismo das lipoproteínas.** As células epiteliais intestinais liberam os lipídeos absorvidos na forma de quilomícrons ricos em triglicerídeos – sobretudo na linfa. Desviando do fígado, eles entram na circulação sanguínea e são hidrolisados por lipases lipoproteicas endoteliais em diversos tecidos, liberando ácidos graxos. As partículas restantes alcançam os hepatócitos e suprem-nos com esse colesterol oriundo da dieta.

O fígado obtém a maior parte (60%) da sua necessidade de colesterol por síntese *de novo* via acetil-coenzima A. A velocidade da síntese é regulada pela etapa da conversão da hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) em ácido mevalônico (► Fig. 22.2A) pela atividade da HMG-CoA-redutase.

O fígado precisa do colesterol para a síntese de partículas VLDL e ácidos biliares.

As partículas VLDL ricas em triglicerídeos são liberadas no sangue e, como os quilomícrons, suprem outros tecidos com ácidos graxos. Sobram as partículas LDL, que retornam ao fígado ou suprem tecidos extra-hepáticos com colesterol.

As partículas LDL transportam a apolipoproteína B-100, pela qual elas se ligam aos receptores que intermedeiam a captação de LDL nas células, incluindo os hepatócitos (ver “Endocitose mediada por receptores”, p. 42).

As partículas HDL são capazes de transferir colesterol das células teciduais para as partículas LDL. Dessa forma, o colesterol é transportado dos tecidos para o fígado.

As **hiperlipoproteinemias** podem ser causadas geneticamente (hiperlipoproteinemia primária) ou por excessos alimentares e em doenças metabólicas (hiperlipoproteinemia secundária). Concentrações séricas elevadas de colesterol LDL estão associadas ao aumento do risco de aterosclerose, especialmente quando há diminuição concomitante da concentração de HDL (aumento do quociente LDL:HDL).

► **Tratamento.** Estão disponíveis diversos fármacos para reduzir a hiperlipidemia, com distintos mecanismos de ação e efeitos na LDL (colesterol) e na VLDL (triglicerídeos), sendo indicados no tratamento das hiperlipoproteinemias primárias. Nas hiperlipoproteinemias secundárias, o objetivo inicial deve ser reduzir os níveis de lipoproteínas por meio da dieta e/ou do tratamento da doença primária. Sob o ponto de vista da utilidade terapêutica, destaca-se o grupo das “estatinas”.

Tabela 22.1 Lipoproteínas

	Origem	Densidade	Tempo de permanência no plasma (h)	Diâmetro (nm)
Quilomícron	Epitélio intestinal	> 1,006	0,2	500 (ou mais)
Partícula VLDL	Fígado	0,950 a 1,006	3	100 a 200
Partícula LDL	(Sangue)	1,006 a 1,063	50	25
Partícula HDL	Fígado	1,063 a 1,210		5 a 10

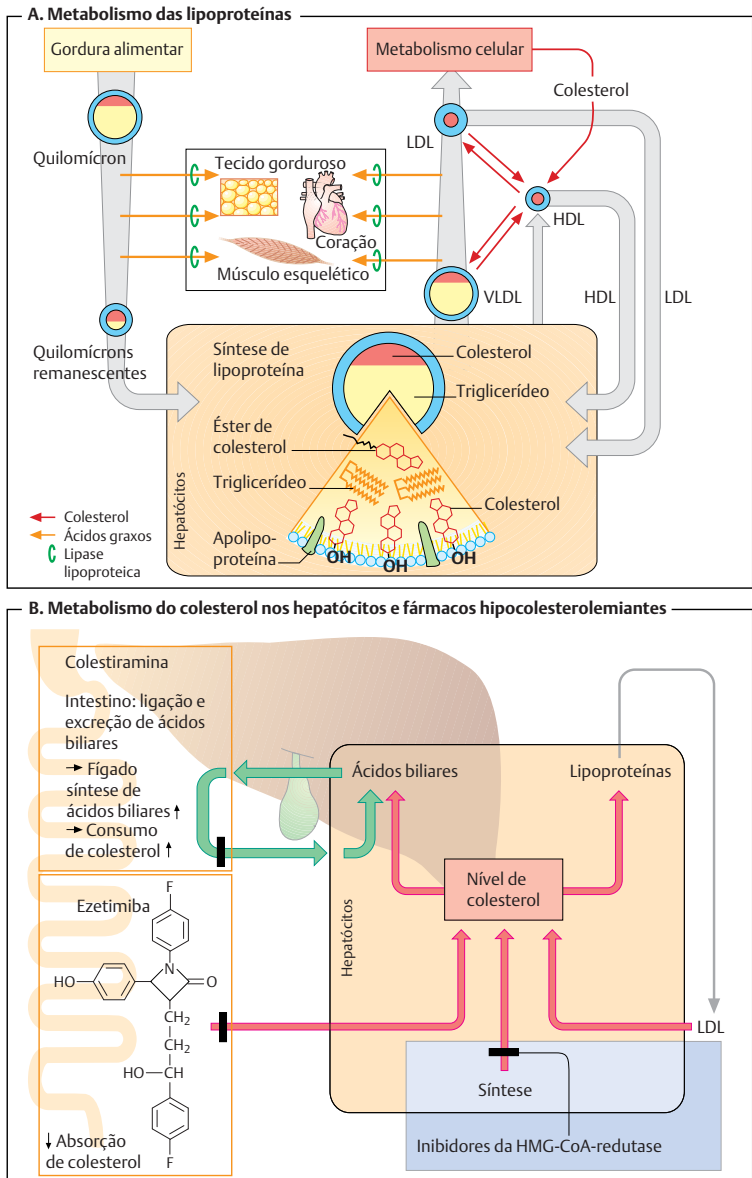


Figura 22.1

► **Fármacos.** As resinas de troca de ânions (*colestiramina* e *colesevelam*) fixam os ácidos biliares no lúmen intestinal, removendo-os do ciclo entero-hepático e estimulando o consumo de colesterol para a síntese de novos ácidos biliares. A dosagem é na faixa de gramas, e podem ocorrer efeitos adversos gastrointestinais.

A *ezetimiba* inibe a absorção intestinal de colesterol ao bloquear um transportador de esteroides na borda em escova dos enterócitos. A dosagem diária é de 10 mg e reduz a concentração sanguínea de colesterol em cerca de 20%. Ainda falta comprovação da utilidade da *ezetimiba* nas doenças ateroscleróticas.

As estatinas *lovastatina* e *fluvastatina* inibem a HMG-CoA-redutase. Elas apresentam uma molécula semelhante ao substrato fisiológico da enzima (► Fig. 22.2A). A *lovastatina* é uma lactona que é absorvida rapidamente por via oral e que está sujeita à extensa retirada de primeira passagem no fígado, onde é hidrolisada aos metabólitos ativos. A *fluvastatina* já é a forma ativa e, como ácido, é transportada ativamente por um carregador específico de ânions (responsável pela captação de ácidos biliares do sangue para o fígado e também medeia a captação seletiva da micotoxina *amanitina*) (► Fig. 22.2A). A eficiente extração hepática, normalmente considerada como eliminação pré-sistêmica, serve para confinar a ação das estatinas ao fígado. Apesar da inibição da HMG-CoA-redutase, o conteúdo de colesterol hepático não cai, pois os hepatócitos compensam a diminuição nos níveis de colesterol, aumentando a síntese de proteína receptora de LDL (junto com a redutase). Como, na presença das estatinas, a redutase recém-formada também é inibida, o hepatócito precisa obter sua demanda de colesterol inteiramente por captação de LDL do sangue (► Fig. 22.2B). Em consequência, a concentração da LDL circulante diminui. Como a LDL permanece no sangue por menos tempo, a probabilidade de ser oxida-

do ao seu produto de degradação pró-aterogênico diminui proporcionalmente.

Outras estatinas incluem *sinvastatina* (como lactona, é um profármaco), *pravastatina* e *atorvastatina*, *rosuvastatina*, *pitavastatina* (formas com anel aberto).

A associação da estatina a um inibidor da absorção do colesterol como a *ezetimiba* pode reduzir ainda mais a concentração de LDL.

Um efeito adverso raro, mas perigoso, das estatinas é a lesão ao músculo esquelético (rabdomiólise). Esse risco aumenta na associação com fibratos (ver adiante). A *cerivastatina* é particularmente tóxica. Além da lesão muscular com mioglobinemia e insuficiência renal, também foi notada grave hepatotoxicidade, o que determinou a retirada do fármaco.

Terapeuticamente, as estatinas são os “reduzidores de colesterol” mais importantes. Contudo, o bom efeito cardioprotetor parece decorrer de mecanismos adicionais além de apenas diminuir o nível de LDL.

O emprego de preparados de *ácido nicotínico* não foi bem sucedido e está abandonado.

O *clofibrato* e derivados (*bezafibrato*, *fenofibrato* e *genfibrozila*) diminuem a concentração de VLDL (triglicerídeos) junto com LDL (colesterol). Podem causar lesão ao fígado e ao músculo esquelético (mialgia, miopatia, rabdomiólise com mioglobinemia e insuficiência renal). O mecanismo de ação dos fibratos não está totalmente esclarecido. Eles ligam-se ao receptor ativado pelo proliferador de peroxissomo (PPAR- α) e, assim, influenciam genes que estão envolvidos no metabolismo lipídico.

A *lomitapida* pode ser utilizada em casos muito raros de hipercolesterolemia familiar homozigótica congênita em combinação com outras medidas. Por uma inibição intracelular do transporte de lipídeos no epitélio intestinal e no fígado, ela diminui a concentração sanguínea de quilomícrons, VLDL e LDL.

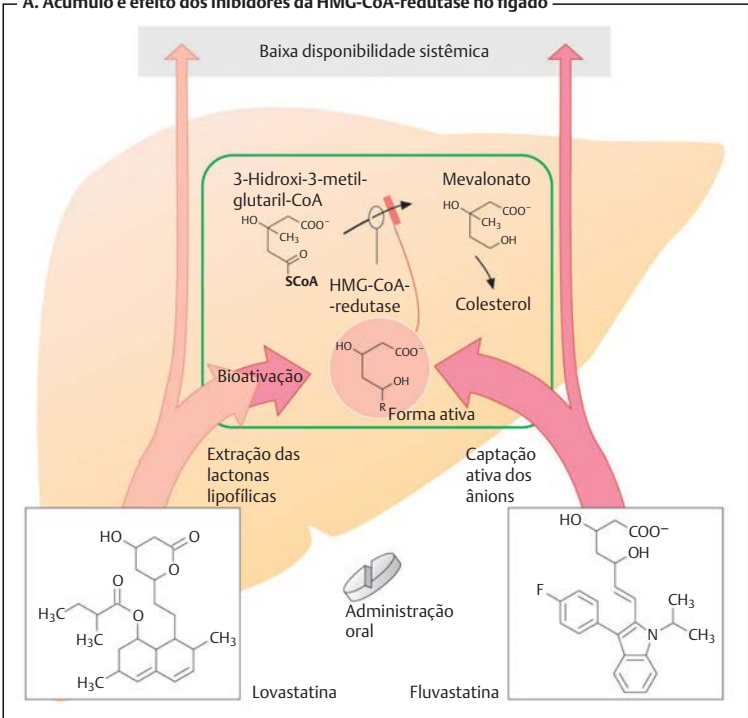
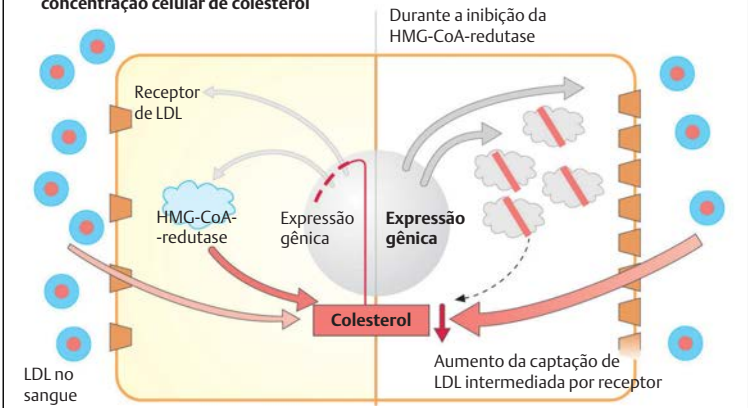
A. Acúmulo e efeito dos inibidores da HMG-CoA-redutase no fígado**B. Regulação das quantidades de HMG-CoA-redutase e dos receptores de LDL pela concentração celular de colesterol**

Figura 22.2

Diuréticos: aspectos gerais

Os diuréticos (saluréticos) promovem um aumento na eliminação de urina (diurese). Em sentido estrito, o termo aplica-se aos fármacos com ação renal direta. O aumento da eliminação de urina decorre principalmente da inibição da reabsorção de NaCl e água.

As principais **indicações** para os diuréticos são as seguintes:

Mobilização de edemas (► Fig. 23.1A). Edemas são inchamentos de tecidos determinados pelo teor excessivo de líquidos acumulado sobretudo no espaço extracelular (intersticial). Quando o diurético é administrado, o aumento da excreção renal de Na⁺ e água causa redução no volume plasmático com hemoconcentração. Como resultado, a concentração de proteínas plasmáticas aumenta e, com isso, a pressão oncótica também. Esta exerce uma força de atração sobre a água, a qual sairá do interstício para o leito capilar e a circulação sanguínea. O conteúdo de líquidos nos tecidos diminui, e os edemas regredem. A diminuição do volume plasmático e intersticial significa uma diminuição do volume de líquido extracelular (VLE). Dependendo da situação, a escolha recai sobre tiazídicos, diuréticos de alça, antagonistas da aldosterona e diuréticos osmóticos.

Tratamento anti-hipertensivo. Os diuréticos são os fármacos de primeira escolha para reduzir a pressão arterial elevada (p. 322). Mesmo em doses baixas, eles reduzem a resistência periférica (sem reduzir significativamente o VLE) e, dessa forma, normalizam a pressão.

Tratamento da insuficiência cardíaca (p. 330). Ao diminuir a resistência periférica, os diuréticos facilitam a ejeção de sangue pelo coração (redução da pós-carga) e aumentam o débito cardíaco e a tolerância ao exercício. Devido ao aumento da excreção de líquido, diminuem o

VLE e o retorno venoso (redução da pré-carga). Os sintomas de congestão venosa, como edema de tornozelo e hipertrofia hepática, diminuem. São utilizados sobretudo os tiazídicos (possivelmente combinados com diuréticos poupadores de K⁺) ou diuréticos de alça.

Profilaxia da insuficiência renal. Na insuficiência circulatória (choque), como, por exemplo, consequência de hemorragia intensa, existe o risco de ocorrer interrupção da produção de urina (anúria). Por meio dos diuréticos, é feita uma tentativa para manter o fluxo urinário. É indicado o uso de diuréticos osmóticos ou diuréticos de alça.

O uso intenso de diuréticos envolve o risco de **efeitos adversos** (► Fig. 23.1A):

1. A redução do volume sanguíneo pode causar hipotensão e **colapso**.
2. Por aumento da concentração de hemácias e plaquetas, aumenta a viscosidade sanguínea e, consequentemente, o risco de coagulação intravascular ou **trombose**.

Quando ocorre depleção de NaCl e água (redução de VLE) por ação do diurético, o organismo dispõe como **resposta contrarreguladora** (► Fig. 23.1B) a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. 142). Devido à redução do volume sanguíneo, a vascularização renal diminui. Isso determina a liberação, pelos rins, do hormônio renina, que, como enzima, catalisa a formação de angiotensina I no sangue. A angiotensina I é convertida em angiotensina II por intermédio da “enzima conversora da angiotensina” (ECA). A angiotensina II estimula a liberação de aldosterona. O mineralocorticoide promove a reabsorção renal de NaCl e água e, dessa forma, contrapõe o efeito dos diuréticos. Os inibidores da ECA e os antagonistas da angiotensina II (p. 142) impedem a resposta contrarreguladora e aumentam a eficácia dos diuréticos.

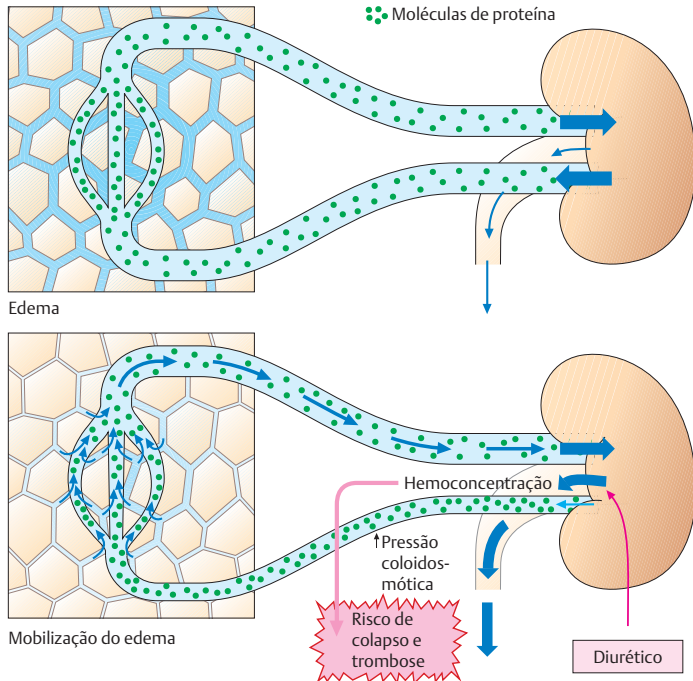
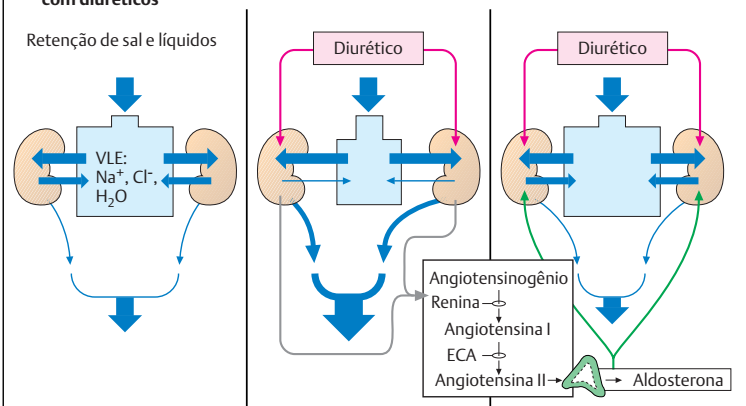
A. Mecanismo de mobilização do edema pelos diuréticos**B. Possível resposta contrarreguladora em virtude do tratamento prolongado com diuréticos**

Figura 23.1

Reabsorção de NaCl nos rins

A menor unidade funcional do rim é o **néfron** (► Fig. 23.2A). Nos capilares glomerulares, a ultrafiltração do líquido plasmático pela cápsula de Bowman produz a urina primária. No túbulo proximal, aproximadamente 70% do ultrafiltrado são recuperados por reabsorção isosmótica de NaCl e água. Em seguida, na porção espessa da alça ascendente de Henle, somente o NaCl é absorvido; a água não consegue acompanhar. As distintas propriedades ao longo da alça de Henle, juntamente com a disposição paralela dos vasos retos, são os pré-requisitos para o estabelecimento do **mecanismo de contracorrente**, que permite a obtenção de concentrações muito elevadas de NaCl na medula renal. No túbulo colector e nos ductos coletores, o NaCl é novamente reabsorvido, acompanhado de uma secreção compensatória de K⁺. Nos túbulos conectores e ductos coletores, a vasopressina (hormônio antidiurético, ADH) aumenta a permeabilidade para a água pela inserção de moléculas de aquaporina na membrana plasmática luminal. A força determinante para a passagem de água provém do meio hiperosmolar da medula renal. Dessa forma, a água permanece no organismo, e uma urina concentrada pode sair dos rins. A partir de 150 a 180 L/dia de urina primária, é produzido cerca de 1,5 L/dia de urina final, graças ao eficiente mecanismo de reabsorção.

O **transporte de Na⁺ através das células tubulares** ocorre basicamente de forma semelhante em todos os segmentos do néfron. A concentração intracelular de Na⁺ é significativamente menor do que a da urina primária, pois a Na⁺-K⁺-ATPase da membrana basolateral bombeia Na⁺ continuamente da célula para o interstício. Junto com o gradiente de concentração luminal-intracelular, o movimento dos íons sódio através da membrana ocorre por mecanismo com presença de carregador. Todos os diuréticos inibem a reabsorção de Na⁺, o que pode ocorrer pela diminuição do movimento para dentro da célula ou pelo bloqueio do transporte para fora.

Aquaporinas (AQPs)

Devido à sua estrutura, as membranas celulares são impermeáveis à água. Por isso, são produzidos poros especiais na membrana para permitir a passagem da água. Os poros consistem em proteínas denominadas **aquaporinas**, que, por necessidade, ocorrem amplamente e com muitas variações tanto em plantas quanto em animais. Nos rins humanos, há os seguintes tipos:

- AQP-1, localizada nos túbulos proximais e na porção descendente da alça de Henle;
- AQP-2, localizada nos túbulos conectores e ductos coletores, e cuja densidade no plasmalema luminal é regulada pelo ADH; e
- AQP-3 e AQP-4, presentes na região da membrana basolateral e por meio das quais a passagem de água ao interstício é permitida (► Fig. 23.2B).

Deve-se descrever aqui a ação renal da **aldosterona**. Esse hormônio do córtex renal estimula a síntese de Na⁺-K⁺-ATPases, bem como de canais de Na⁺ e K⁺. O resultado é um aumento da reabsorção de água e Na⁺. Um antagonista como a espironolactona ou a eplerenona vai atuar como diurético.

Diuréticos osmóticos

O grupo inclui manitol e sorbitol, que atuam principalmente nos túbulos proximais, evitando a reabsorção de água. Esses álcoois polihídricos não são absorvidos e, por isso, retêm um volume correspondente de água. Como as células do organismo são desprovidas de mecanismo para transportar esses álcoois, eles também não são absorvidos no epitélio intestinal e devem ser administrados por infusão IV. O resultado da diurese osmótica é um grande volume de urina diluída, como a diurese do diabetes melito descompensado. Para obter uma diurese osmótica eficaz, pode ser necessário administrar de 0,5 a 2 L de manitol a 10% por via IV, o que pode constituir uma grave sobrecarga ao sistema cardiocirculatório (risco de edema pulmonar), resultando em uma síndrome de hiperinfusão.

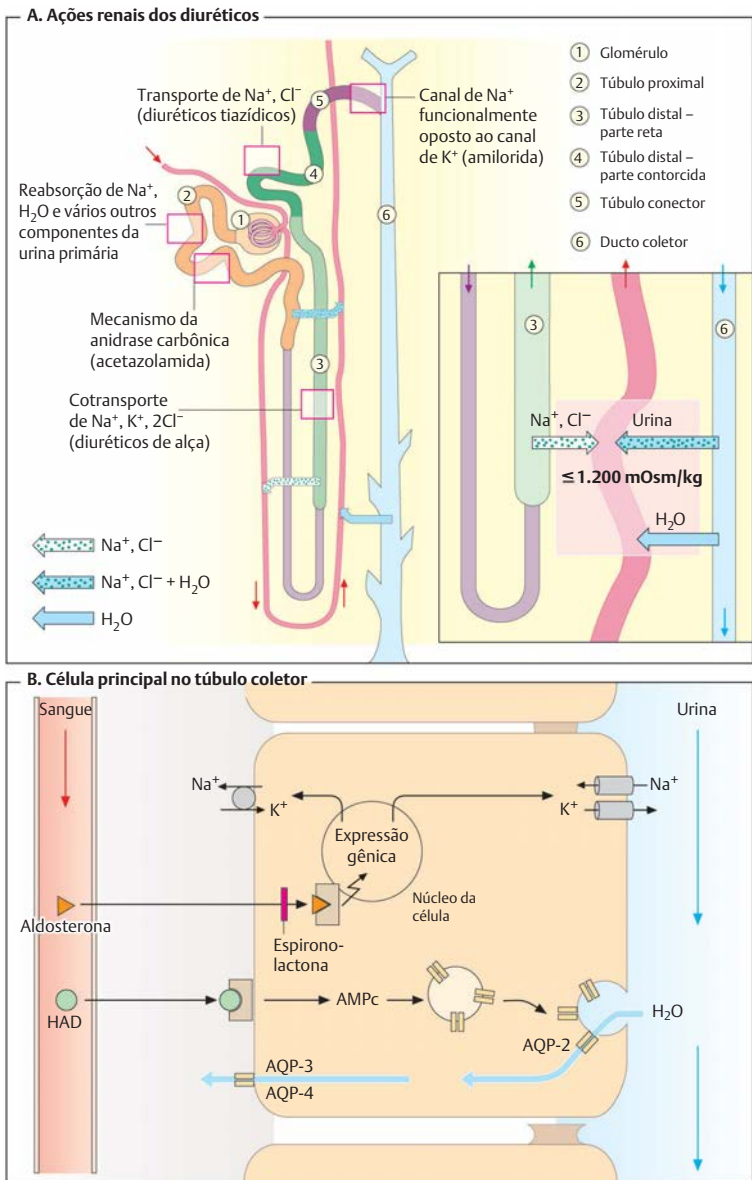
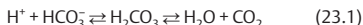


Figura 23.2

Diuréticos do tipo sulfonamida

Esses fármacos têm o grupo sulfonamida $-SO_2NH_2$ e são adequados para administração oral. Além de serem filtrados nos glomérulos, eles sofrem secreção tubular. Sua concentração na urina é maior do que no sangue, e eles atuam na face luminal das células tubulares. Os diuréticos de alça apresentam a maior eficácia, e os tiazídicos são os mais frequentemente utilizados. Os inibidores da anidrase carbônica não são mais utilizados como diuréticos atualmente, mas apresentam outros usos terapêuticos importantes (p. 346), por isso seu mecanismo de ação é considerado aqui.

A **acetazolamida** é um **inibidor da anidrase carbônica** (IAC) que atua predominantemente no túbulo contorcido proximal. Seu mecanismo de ação pode ser resumido da seguinte forma: a reabsorção de Na^+ diminui em consequência da menor disponibilidade de íons H^+ para a troca Na^+/H^+ ; consequentemente, aumenta a excreção de Na^+ e H_2O . Os IACs aceleram a obtenção do equilíbrio da reação:



O IAC estimula a produção de H^+ nas células, o qual é secretado para a urina em troca de Na^+ . Na urina, o H^+ captura HCO_3^- . Por uma anidrase carbônica, localizada na membrana luminal, produz-se novamente H_2O e CO_2 , que podem facilmente atravessar a membrana da célula. Nas células tubulares, regeneram-se H^+ e HCO_3^- . Quando a enzima é inibida, essa reação ocorre muito lentamente, e, devido ao rápido avanço da urina primária, menos Na^+ , HCO_3^- e água são reabsorvidos do líquido tubular. A perda de HCO_3^- leva à acidose. A eficácia diurética dos IACs diminui com o uso prolongado. Os IACs também estão envolvidos na produção de humor aquoso. As indicações atuais para os fármacos dessa classe incluem: glaucoma agudo, epilepsia e doença aguda das montanhas.

A **dorzolamida** pode ser aplicada topicamente no olho para reduzir a pressão intraocular no glaucoma (p. 346).

Os **diuréticos de alça** incluem *furosemida*, *piretanida*, *torasemida* e outros. Após a

administração oral de furosemida, inicia-se na hora seguinte uma intensa diurese, que persiste por cerca de 4 horas. O local de ação desses fármacos é na porção ascendente espessa da alça de Henle, onde inibem o cotransporte Na^+ , K^+ , Cl^- . Como resultado, esses eletrólitos são excretados em grandes quantidades juntamente com água. A excreção de Ca^{2+} e Mg^{2+} também aumenta. Os **efeitos adversos** são: perda da audição (reversível) e aumento da atividade de fármacos nefrotóxicos. As **indicações** são: edema pulmonar (na insuficiência ventricular esquerda tem a vantagem adicional da injeção IV com dilatação imediata dos vasos venosos de capacitância e redução da pré-carga); pacientes refratários aos diuréticos tiazídicos, por exemplo, na insuficiência renal com redução da depuração de creatinina (< 30 mL/min); e profilaxia da insuficiência renal hipovolêmica aguda.

Os **diuréticos tiazídicos (benzotiadiazinas)** incluem *hidroclorotiazida*, *xipamida* e *indapamida*. A *clortalidona* é um análogo tiazídico de ação prolongada. Esses fármacos afetam os túbulos contorcidos distais, onde inibem o cotransporte Na^+ , Cl^- na membrana luminal das células tubulares. Assim, a reabsorção de $NaCl$ e água é inibida. A excreção renal de Ca^{2+} diminui, e a de Mg^{2+} aumenta. As **indicações** são: hipertensão, insuficiência cardíaca e mobilização de edema. Frequentemente, são associados aos diuréticos poupadores de K^+ (p. 180), como o triantereno ou a amilorida.

Os **efeitos adversos** dos diuréticos do tipo sulfonamida são: *hipopotassemia*, em virtude do aumento da secreção de K^+ no túbulo conector e ducto coletor, pois mais Na^+ é disponibilizado para a troca com K^+ ; *hiperglicemia*; e aumento dos níveis séricos de uratos (*hiperuricemia*), que pode causar crises de gota em pacientes predispostos, pois os diuréticos do tipo sulfonamida competem com os uratos pelo sistema tubular de secreção de ânions orgânicos. Também podem ocorrer: hipovolemia, hiponatremia e diminuição do Mg^{2+} e Cl^- plasmático. Os tiazídicos inibem a eliminação renal de Ca^{2+} , enquanto os diuréticos de alça a estimulam. Os níveis lipídicos podem aumentar.

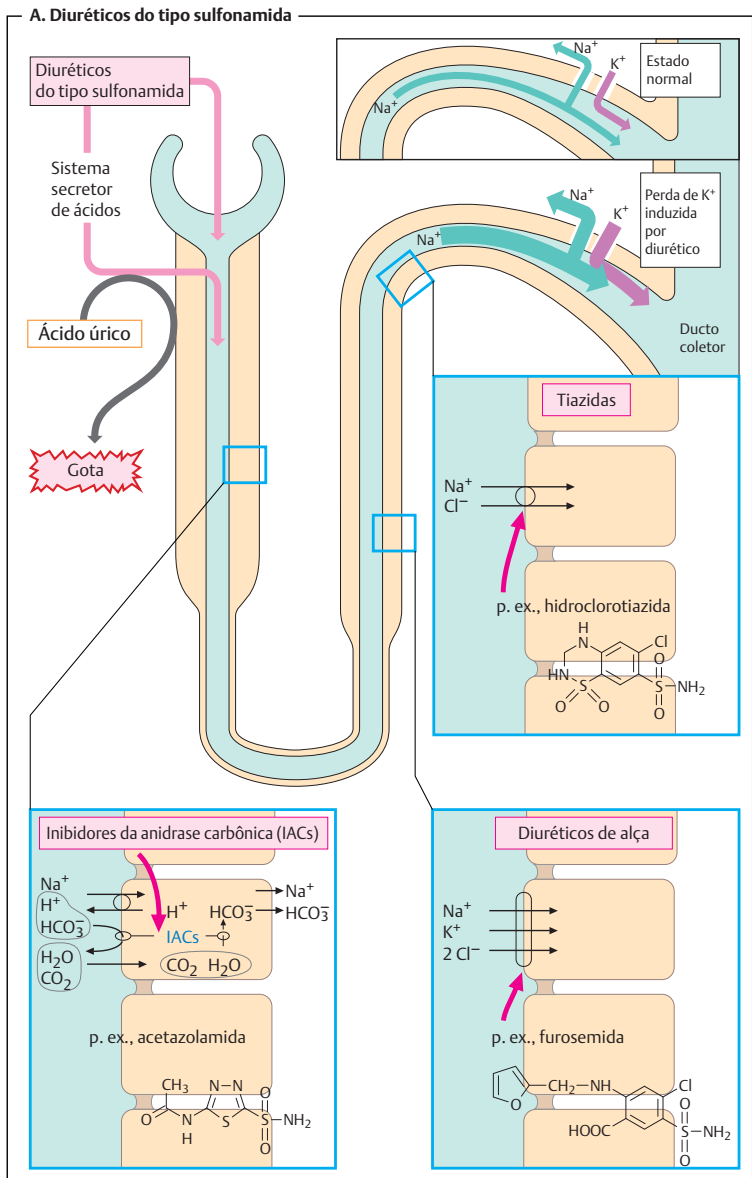


Figura 23.3

Diuréticos poupadores de potássio

Esses fármacos atuam nos túbulos conectores e na porção proximal dos ductos coletores, onde o Na^+ é reabsorvido e o K^+ é secretado (► Fig. 23.4A). Sua eficácia diurética é relativamente menor. Em contrapartida aos diuréticos do tipo sulfonamida (p. 178), não há aumento da secreção de K^+ (há, na verdade, risco de hiperpotassemia). São adequados para uso oral.

(a) O *triantereno* e a *amilorida*, além da filtração glomerular, são secretados no túbulo proximal. Eles atuam na face luminal das células dos túbulos coletores corticais. Ambos inibem a entrada de Na^+ na célula; dessa forma, a secreção de K^+ é diminuída. São geralmente utilizados em combinação com diuréticos tiazídicos (p. ex., hidroclorotiazida), pois os efeitos opostos de ambos sobre a excreção de K^+ se anulam, enquanto os efeitos na secreção de NaCl e água se complementam.

(b) *Antagonistas da aldosterona*. O mineralocorticoide aldosterona aumenta a síntese das proteínas de canais de Na e Na^+/K^+ -ATPases nas células epiteliais dos túbulos conectores e ductos coletores corticais. Dessa forma, promove a reabsorção de Na^+ (o Cl^- e a água acompanham) e, simultaneamente, aumenta a secreção de K^+ . A *espironolactona* e o seu metabólito *canrenona*, produzido no organismo, são antagonistas do receptor de aldosterona e atenuam os efeitos do hormônio. O efeito diurético da espironolactona desenvolve-se completamente apenas com a administração contínua por vários dias. Uma desvantagem da espironolactona é sua falta de especificidade pelo receptor de aldosterona, ligando-se também aos receptores dos hormônios sexuais, o que causa efeitos adversos como ginecomastia e amenorreia. Surge, portanto, a vantagem da síntese de um novo antagonista com especificidade pelo receptor da aldosterona: a *eplerenona*, isenta de efeitos adversos hormonais. As indicações são edema na cirrose hepática e na insuficiência cardíaca crônica. Em dosagens baixas, os antagonistas de aldosterona também têm efeito favorável nas insuficiências cardíacas que cursam sem edema (com comprovado prolongamento da expectativa de vida).

Vasopressina (VAP) e derivados

A vasopressina (ou hormônio antidiurético, HAD) é um nonapeptídeo liberado pela neuro-hipófise que promove a reabsorção de água nos rins. A resposta é mediada por receptores de ADH do subtipo V_2 . O ADH aumenta a permeabilidade nos túbulos conectores e no epitélio dos ductos coletores da região medular para a água (mas não para os eletrólitos) da seguinte forma: os canais proteicos de água (AQP-2) estão armazenados nas células tubulares em forma de vesículas (► Fig. 23.2). Quando a VAP se liga aos receptores V_2 , essas vesículas fundem-se com a membrana da célula luminal, permitindo o influxo de água através de seu gradiente osmótico (a zona medular é hiperosmolar). A VAP, então, reduz o volume de urina – que, nesse ponto do néfron, ainda é de 15 L/dia – para 1,5 L/dia. Esse tipo de aquaporina pode ser reutilizado após a internalização nas células. A nicotina aumenta e o etanol diminui a liberação de VAP. Em concentrações acima daquelas necessárias para a antidiurese, a VAP estimula a musculatura lisa, até mesmo a dos vasos sanguíneos (“**vasopressina**”), efeito mediado por receptores V_1 . A pressão arterial aumenta; a vasoconstrição coronariana pode desencadear angina de peito.

Os derivados da VAP só apresentam um desses efeitos.

► **Modulação dos receptores V_1** . A ação vasoconstritora da *terlipressina* (ou da sua forma ativa *lipressina*) é utilizada em sangramentos de varizes esofágicas que põem a vida em risco. A felipressina é usada como vasoconstritor adjuvante na infiltração de anestésicos locais (p. 206).

► **Modulação dos receptores V_2** . A *desmopressina* é utilizada no tratamento do diabetes insípido (deficiência de ADH), sendo administrada por injeção ou pela mucosa nasal (como inalação nasal). Deve ser mencionado que, no caso de excesso de ADH, pode-se bloquear o receptor V_2 com o antagonista *tolvaptana* (p. 182). A molécula é tão diferente que pode ser administrada por via oral.

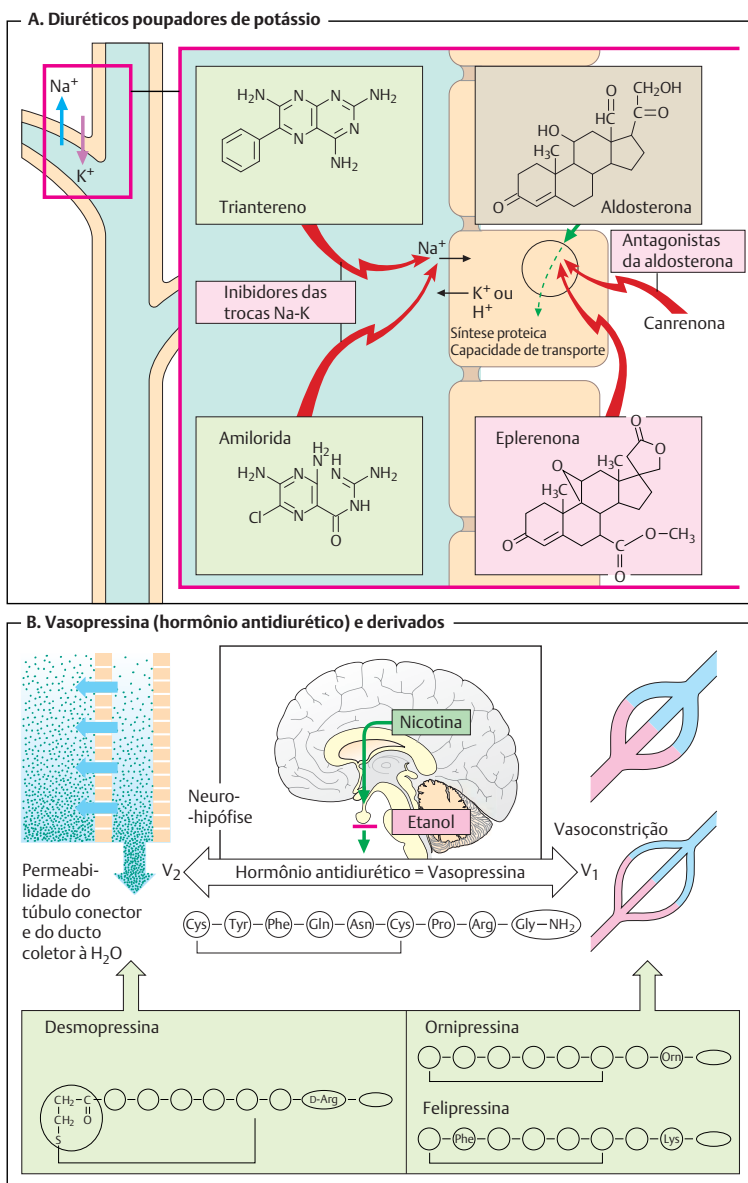


Figura 23.4

Distúrbios hidreletrolíticos

Os dois átomos alcalinoterrosos sódio e potássio estão presentes no organismo em grande quantidade como íons. Sua concentração nos compartimentos intracelular e extracelular deve ser precisa para assegurar o funcionamento normal do organismo.

Distúrbios da homeostasia do Na^+

O Na^+ e o Cl^- , por sua força osmótica, fixam água e determinam o volume do líquido extracelular (LEC). O volume sanguíneo depende do **volume de líquido extracelular** (VEC) e determina a pressão arterial. A alteração do conteúdo de Na^+ e Cl^- do organismo tem como consequência a alteração do VEC. A concentração de Na^+ e Cl^- , ou seja, da **osmolalidade** (número de partículas por kg de solvente) do LEC está alterada nos distúrbios do **conteúdo de água** do organismo. O VEC é regulado sobretudo pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), em que a aldosterona estimula a reabsorção de Na^+ e Cl^- e da água que os acompanha (p. 142). A osmolalidade é regulada pela liberação do HAD (vasopressina; p. 180), que regula a reabsorção de água. A liberação do HAD pela neuro-hipófise é regulada pela osmolalidade do LEC, mas a liberação de HAD também é estimulada por uma redução acentuada do volume de sangue circulante e da pressão arterial.

► **Hiponatremia (Na^+ sérico < 135 mmol/L).** Distinguem-se três situações: 1) Ocorre perda primária de LEC isotônico com diminuição do VEC (hipovolemia). Se o organismo somente recebe líquidos com quantidades insuficientes de Na^+ e Cl^- para reidratação, a ativação do sistema RAA não é suficiente, e o efeito HAD predomina. 2) Doenças com formação de edema, nas quais ocorre hipotensão, aumentam a secreção de HAD (situação mais frequente). 3) Secreção excessiva de HAD (p. ex., síndrome de Schwartz-Bartter, doenças neuropsiquiátricas, dores intensas ou alguns fármacos) ou administração parenteral excessiva de água. Tratamento: quando possível, eliminar a causa; do contrário, conforme esquematizado na ► Figura 24.1. Está

disponível um antagonista do receptor V_2 : a tolvaptana.

► **Hipernatremia (Na^+ sérico > 150 mmol/L).**

1) *Falta de água.* Ou a ingestão é insuficiente (por falta da sensação de sede, p. ex., em idosos ou distúrbios do estado de consciência), ou a excreção é excessiva (falta de HAD ou resistência renal ao HAD, diabetes insípido de origem hipofisária ou renal). O último pode ocorrer durante o tratamento da ciclotimia (p. 230) com sais de lítio. Em todos esses casos, o VEC está reduzido. 2) *A sobrecarga de Na^+ ocorre sem diminuição do VEC* (p. ex., administração parenteral de benzilpenicilina sódica).

Distúrbios da homeostasia do K^+

Mais de 95% do potássio corporal encontram-se no interior das células. Por meio dos canais iônicos é possível sair da célula seguindo seu gradiente de concentração sendo bombeado de volta por meio da Na^+/K^+ -ATPase. Alterações do equilíbrio do K^+ são particularmente graves pelo risco de distúrbios da função cardíaca.

► **Hipopotasemia ou hipocalcemia (K^+ sérico < 3,5 mmol/L).** A oferta oral é muito baixa ou, mais importante, há perdas corporais pelos rins (dosagens excessivas de diuréticos, anfotericina B ou glicosídeos cardiotônicos) ou pelo trato gastrointestinal (êmeze induzida por citostáticos, abuso de laxantes). Tratamento: eliminação da causa, reposição de K^+ (risco: hiperpotasemia por administração parenteral).

► **Hiperpotasemia ou hipercalemia (K^+ sérico > 5,5 mmol/L).** Por eliminação renal insuficiente (p. ex., diuréticos poupadores de K^+ ; inibidores do sistema RAA) ou saída excessiva do compartimento intracelular para o LEC (p. ex., na abertura de canais iônicos por suxametônio, p. 192, ou na inibição da reabsorção celular pelos glicosídeos cardiotônicos). Tratamento: eliminação da causa ou diuréticos de alça (estimulação da eliminação renal), administração de glicose/insulina (estimulação da captação celular de K^+), diálise.

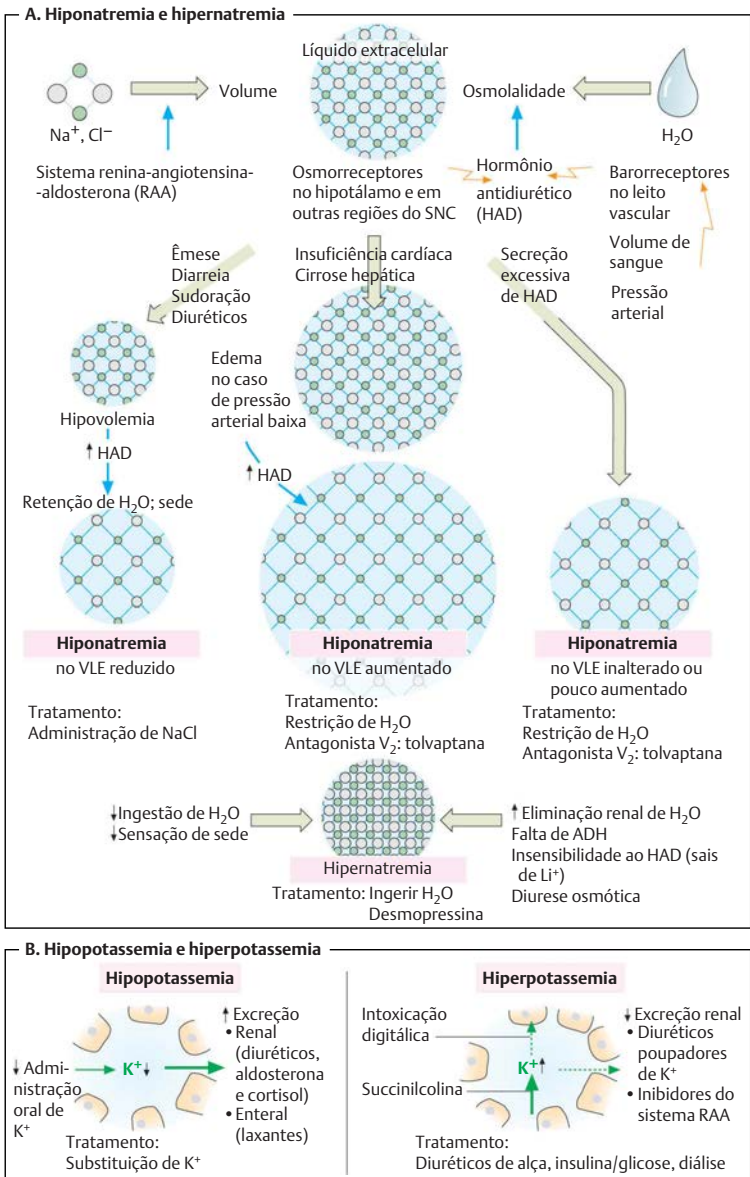


Figura 24.1

Fármacos contra úlceras gástricas e duodenais

Tratamento da hiperacidez

Na superfície da mucosa gástrica e no suco gástrico, sob condições fisiológicas, há um equilíbrio entre a concentração de ácidos e bases. Na camada da mucosa, o pH é aproximadamente neutro, enquanto no suco gástrico predomina uma alta concentração de prótons. Se esse equilíbrio se rompe e se estabelece uma hiperacidez, ocorrem lesões mais ou menos graves na mucosa gástrica (desde gastrite até as ulcerações com os correspondentes distúrbios digestivos e dores). Para o tratamento, existem as seguintes possibilidades:

a) **Fármacos para neutralizar a acidez: antiácidos.** Para a neutralização de hiperacidez passageira (após alimentação incorreta, degustação de café forte ou bebida com teor alcoólico elevado), os leigos costumam tomar bicarbonato de sódio (sal de Bullrich). Ele tem ação imediata, libera dióxido de carbono (provoca eructação) e sobrecarrega o organismo com sódio. Com ação prolongada e sem sobrecarga de Na⁺, atuam o CaCO₃, o Mg(OH)₂ e o Al(OH)₃. Uma associação favorável é Mg(OH)₂ + Al(OH)₃, pois o Mg(OH)₂ isolado atua como laxante, enquanto o Al(OH)₃ é constipante, ou seja, seus efeitos se anulam.

b) Na hiperacidez prolongada ou nos casos de úlceras, é necessário **inibir a secreção ácida**. Há dois grupos de fármacos disponíveis, os **anti-histamínicos** e os **inibidores de bomba de prótons**. Os anti-histamínicos inibem a produção de HCl mediada por histamina nas células parietais, citando-se a **ranitidina** e a **famotidina**. O primeiro representante desse grupo, a **cimetidina**, inibe a biotransformação de outros fármacos e, por isso, é menos favorável. A introdução dos inibidores da produção de HCl foi um avanço significativo, mas surgiu um método ainda mais eficaz: a **inibição direta da H⁺-K⁺-ATPase** das células parietais. O primeiro inibidor específico foi o **omeprazol**, mas atualmente há outros análogos disponíveis. Administrado por via oral em cápsulas resistentes ao suco gástrico, o omeprazol alcança as células parietais por via sanguínea. No meio ácido da mucosa, forma-se um metabólito ativo que se liga

covalentemente à bomba de prótons e a inibe. *Lansoprazol*, *pantoprazol* e *rabeprazol* atuam da mesma forma. O omeprazol é um racemato. O (S)-omeprazol (*esomeprazol*) disponível atualmente representa o enantiômero mais potente, mas isso não oferece vantagem terapêutica. Com os inibidores de bomba de prótons, pode-se obter redução dose-dependente da acidez do suco gástrico.

c) Se a hiperacidez e a úlcera só regredem durante o uso de omeprazol ou de fármacos análogos, deve-se suspeitar da colonização da mucosa gástrica por *Helicobacter pylori*, o que requer tratamento específico contra esse microrganismo. Como representado na ► Figura 25.1B, é utilizada uma associação de dois antibióticos com o inibidor de bomba durante 7 dias. A taxa de sucesso é de 90% ou maior. Uma nova infecção na idade adulta parece improvável.

Laxantes

A distensão da parede intestinal pelo seu conteúdo estimula movimentos propulsivos da musculatura do intestino, o peristaltismo (► Fig. 25.3A). A distensão atua sobre receptores e, por meio dos plexos nervosos da parede intestinal, gera movimentos propulsivos coordenados. O aumento do peristaltismo também pode ser obtido com fármacos que irritam a mucosa intestinal (p. ex., laxantes irritantes intestinais).

A frequência de evacuações no intestino sadio depende da quantidade de resíduos não digeríveis presentes na dieta. Fala-se de constipação quando a frequência é muito baixa ou a defecação está associada a (muito) esforço (fezes muito duras). Antes de iniciar o uso de laxantes, deve ser feita uma avaliação médica das possíveis causas. As indicações para o uso de laxantes são: 1) esvaziamento agudo de todo o intestino em intoxicações orais para reduzir o tempo de contato para absorção do tóxico; 2) limpeza aguda do intestino para fins diagnósticos e cirúrgicos; 3) diminuir a pressão abdominal durante a defecação em estados graves (após infarto cardíaco e grandes cirurgias); 4) uso crônico nos problemas anais ou existência de hérnias; 5) compensar o uso de fármacos constipantes (p. ex., opioides).

A. Fármacos usados para reduzir a produção de ácido

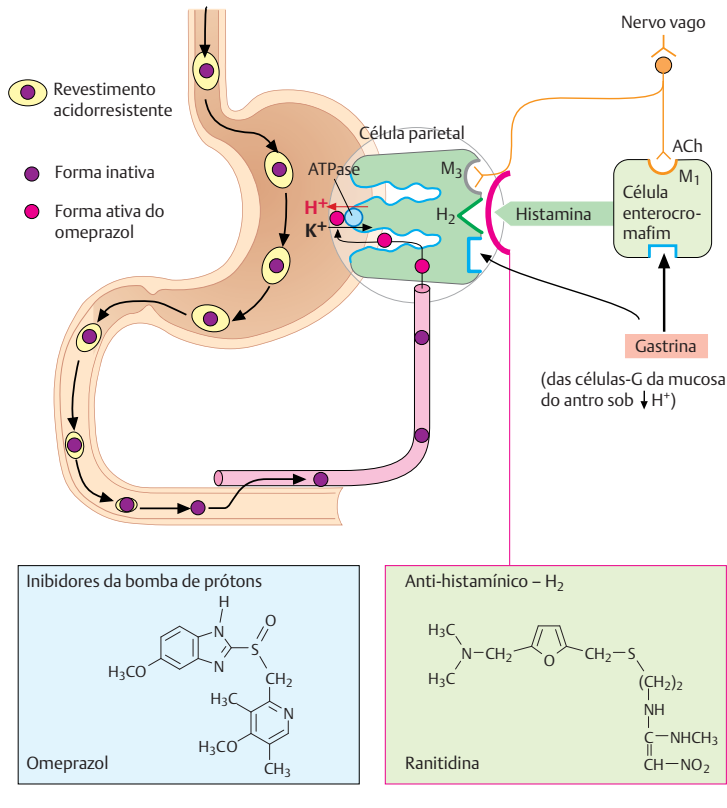
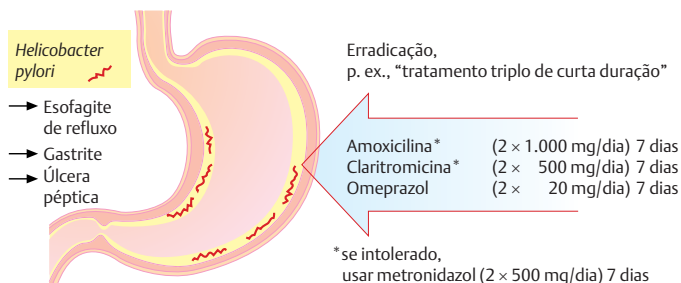
B. Erradicação de *Helicobacter*

Figura 25.1

A automedicação com evacuantes – frequente entre leigos devido a uma discrepância entre a alimentação moderna, pobre em resíduos, e as antigas suposições sobre a frequência de defecações – encontra-se disseminada e certamente deve ser dissuadida por orientação do médico com mais frequência do que são prescritos laxantes.

Os laxantes podem ser divididos em fármacos 1) **estimulantes do peristaltismo por distensão** e 2) **irritantes intestinais**.

No primeiro grupo, estão os fármacos **produtores de resíduo**, como os produtos de cereais que contêm celulose, as sementes de linhaça, e os **intumescedores**, como ágar-ágar e macrogol (= polietilenoglicol). O consumo de pães com grãos moídos grossos tem o mesmo efeito. O peristaltismo de distensão pode ser fortemente estimulado por **sais não absorvíveis que atuam osmoticamente**: sulfato de sódio (sal de Glauber) e sulfato de magnésio (sal amargo ou sal de Epsom), os quais retêm uma quantidade de água isosmótica no lúmen intestinal. A dosagem vai de uma pequena quantidade diária até cerca de 20 g para limpeza drástica de todo o intestino. Deve ser feita uma menção especial ao dissacarídeo **lactulose**, que é não absorvível e, por isso, tem ação osmótica, conferindo um efeito laxante suave. No intestino grosso, é fermentado pelas bactérias e reduz a população bacteriana intestinal por acidificação (ver “tratamento da cirrose hepática”, p. 318).

O grupo dos **laxantes irritantes intestinais** inclui o ácido ricinoleico (atua no intestino delgado) e os derivados antraquinônicos (atuam no intestino grosso). O **óleo de ricino** é obtido da semente de *Ricinus communis*. É um triglicérido que é hidrolisado quando administrado por via oral, liberando o ácido ricinoleico (► Fig. 25.2).

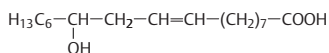


Figura 25.2

A administração de 10 a 20 mL de óleo de ricino resulta no esvaziamento do todo o intestino após 1 a 4 horas. O óleo de ricino só é indicado quando esse efeito drástico se justifica. Tem boa tolerância, mas não é um medicamento para tratar constipações crônicas.

Os **glicosídeos antraquinônicos que atuam no intestino grosso** (► Fig. 25.4A) são indicados sempre que há necessidade de evacuação facilitada de fezes moles. Essas substâncias ocorrem em várias plantas, como babosa, sene e ruibarbo. O anel antraquinona está ligado a um açúcar que é removido, após uso oral, no intestino grosso. Seguem-se modificações químicas até resultar no fármaco ativo, a **emodina**, que inibe a reabsorção de água e eletrólitos, resultando em uma defecação de fezes amolecidas. As emodinas são bem toleradas. Entre a ingestão e o efeito transcorrem de 6 a 8 horas.

Os **derivados do difenolmetano**: bisacodil e picosulfato de sódio têm mecanismo de ação comparável às antraquinonas e atuam após uma longa latência. São bem tolerados, mas há perda de potássio e água.

O **uso crônico** de evacuantes pode gerar uma **dependência**, que se deve a uma conclusão incorreta do usuário. Após o esvaziamento forçado do intestino grosso (► Fig. 25.3B), são necessários alguns dias com alimentação “moderna” normal para que o intestino grosso reúna resíduo suficiente para ocorrer a defecação “espontânea” (► Fig. 25.3B). Essa latência é interpretada como constipação, e o usuário novamente ingere o laxante. Dessa vez, desenvolve-se um verdadeiro prejuízo ao paciente: há perda de potássio por via enteral e por meio do mecanismo compensador de aldosterona, estabelecendo-se hipopotassemia. Entre outros efeitos, a falta de potássio diminui o peristaltismo, o que renova a administração de laxante. Ocorre, assim, um **efeito adverso desnecessário** devido à falta de conhecimento por parte do paciente. Uma orientação médica correta corrige essa situação.

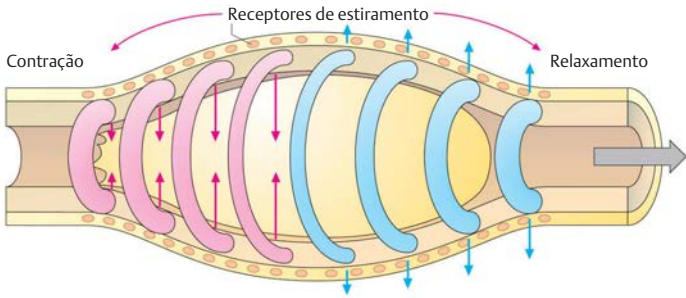
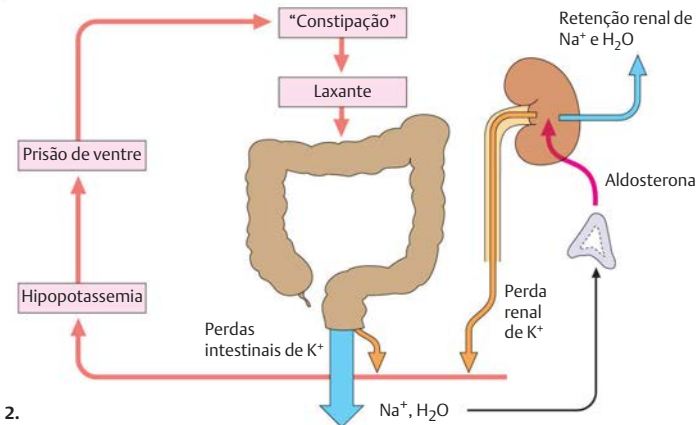
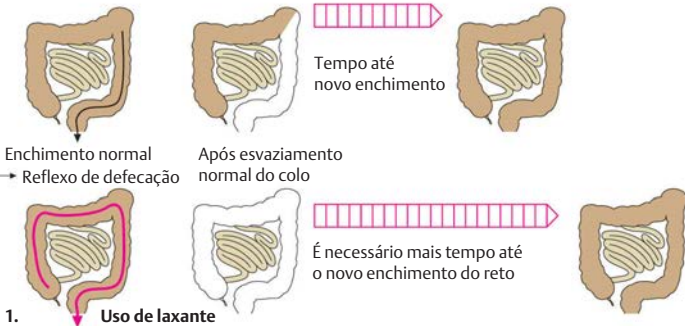
A. Estimulação do peristaltismo pela distensão intestinal**B. Causas para a dependência de laxantes**

Figura 25.3

Fármacos antidiarreicos

A **diarreia** é consequência de uma passagem muito rápida do conteúdo intestinal, de modo que a reabsorção de água e eletrólitos é insuficiente (► Fig. 25.4B). Essa situação pode ter diferentes causas: 1) infecções bacterianas ou virais, que causam processos inflamatórios. Certos microrganismos produzem toxinas que inibem funções do epitélio intestinal, como o cotransporte de Na^+ e Cl^- . 2) Desregulação vegetativa com predomínio dos movimentos propulsivos sobre os pendulares (pode ser de origem psíquica), ou então como efeito adverso de medicamentos na ocorrência do colo irritável. 3) Distúrbio funcional do intestino possivelmente decorrente de defeitos genéticos na defesa contra infecções na doença de Crohn e na colite ulcerosa. 4) Distúrbios metabólicos, como insuficiência pancreática, esteatorreia.

A diarreia pode ser um distúrbio inócuo (p. ex., diarreia de viagem) que ocorre ocasionalmente, mas pode, no entanto, contribuir para a morte, sobretudo nos países subdesenvolvidos ao atingir crianças subnutridas – ou pode ser um sintoma presente durante anos (doença de Crohn e colite ulcerosa).

As possibilidades terapêuticas disponíveis, cuja escolha se baseia na causa, são:

a) Reposição das perdas hidreletrolíticas: **soluções de reidratação oral**. Soluções de glicose contendo Na^+ e K^+ repõem as perdas do paciente devido ao cotransporte de glicose- Na^+ permanecer ativo mesmo na presença de enterotoxinas bacterianas, o que é particularmente importante na cólera.

b) Administração de um quimioterápico ou antibiótico (p. ex., cotrimoxazol) quando se conclui que a causa da diarreia é decorrente de uma infecção bacteriana.

c) Inibição da motilidade propulsiva intestinal com opioide que atua em receptores específicos na parede intestinal, retardando o transporte.

Um medicamento muito antigo é a tintura de ópio. Nesse caso, é utilizado um efeito indesejado desse analgésico, isto é, o efeito constipante. Contudo, devido aos *efeitos adversos centrais*, esse tratamento foi completamente abandonado.

Foram desenvolvidos novos fármacos que inibem a propulsão intestinal atuando em receptores opioides e que são isentos de ação central, como, por exemplo, a **loperamida** (dose única 2 mg, $t_{1/2}$ de eliminação ~ 10 horas). A questão de como a loperamida, com sua alta afinidade pelos receptores opioides, não causa efeitos centrais e tem uma resposta interessante: as moléculas de loperamida que atravessam a barreira hematoencefálica são transportadas de volta à corrente sanguínea com alta eficácia por uma glicoproteína P, impedindo que se acumule uma concentração eficaz no líquido cerebrospinal.

Se a metabolização das encefalinas endógenas na parede intestinal for inibida, também ocorre diminuição do peristaltismo. O **racecadotril**, um inibidor da encefalinase, é apropriado para o tratamento de diarreias em lactentes e crianças jovens.

d) Promoção da **adsorção** das toxinas bacterianas ou outras, tornando-as inertes. Devem ser administradas grandes quantidades de adsorventes por via oral: carvão medicinal (30 g ou mais/dia) ou silicato de alumínio (50 a 100 g/dia), o que dificilmente ocorre – e cujos resultados são duvidosos. Nas diarreias originadas no colo é administrada a colestiramina, que fixa os ácidos biliares.

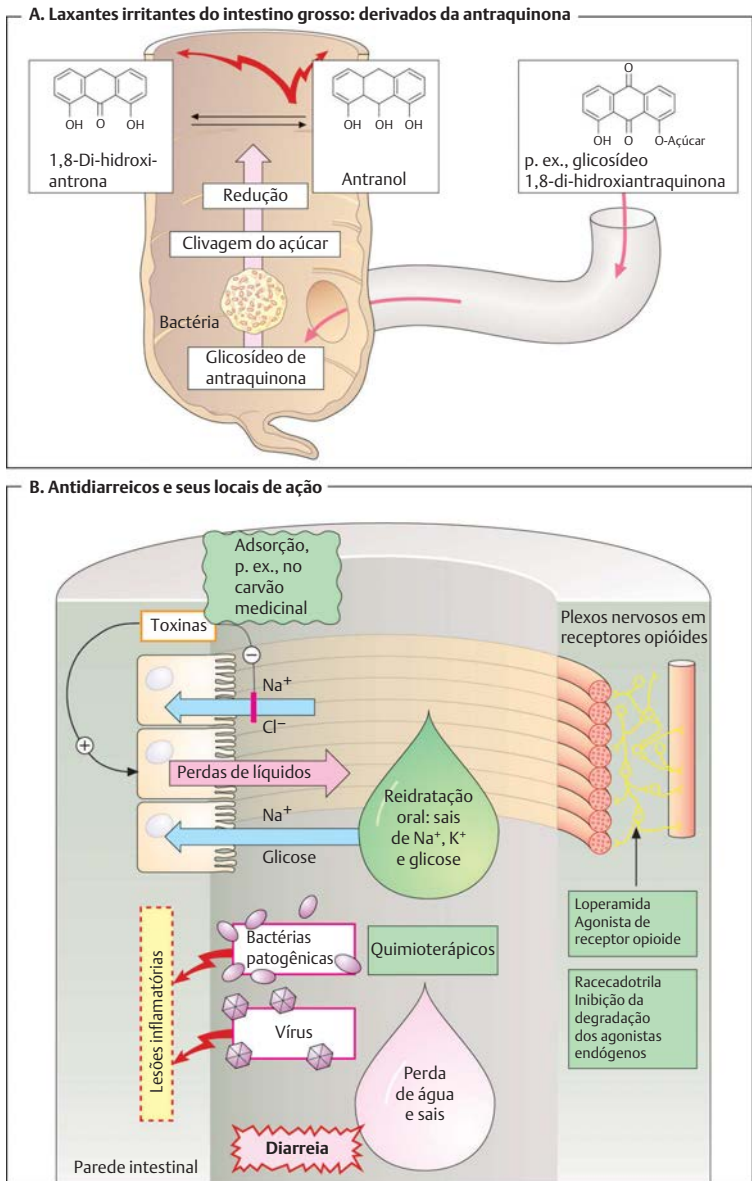


Figura 25.4

Fármacos que afetam a função motora

A porção central do **sistema motor** compreende, entre outros, diversas áreas do córtex cerebral, os gânglios basais, o cerebelo, diversas regiões nucleares do tronco encefálico e a medula espinal. A porção periférica compreende o nervo motor periférico, os nervos aferentes originados dos fusos musculares, a placa motora e, por fim, o músculo esquelético. No atual capítulo, serão apresentados os fármacos e toxinas que afetam funções da medula espinal e dos nervos periféricos. Os distúrbios do sistema motor originados nos centros superiores do SNC como a epilepsia (p. 336) e a doença de Parkinson (p. 334) serão apresentados em outros capítulos.

Miotonolíticos e toxinas

Na medula espinal, ocorre a comutação do impulso nervoso central ou periférico para o motoneurônio. Seus pericários situam-se no corno anterior da medula espinal, os neuritos saem pelas raízes anteriores e dirigem-se aos músculos. Os **motoneurônios** recebem suas informações tanto por vias descendentes dos centros supraespinais quanto da periferia por meio de axônios dos gânglios espinais. A transmissão da informação pode ocorrer diretamente ou por meio de interneurônios. Além disso, existem os **interneurônios** inibidores pelos quais a excitabilidade do motoneurônio é reduzida a níveis fisiológicos. A medula espinal possui uma rede complexa de interneurônios estimulantes (transmissor: glutamato) e inibidores (transmissores: GABA e glicina).

A transmissão do impulso na medula espinal pode ser influenciada por fármacos e toxinas. O **receptor GABA_A** é sensibilizado pelas benzodiazepinas (p. ex., **clonazepam**), que são agonistas alostéricos (p. 222), o que aumenta o efeito do interneurônio inibidor (resultado: redução do tônus muscular). O **baclofeno**, como derivado do ácido γ -aminobutírico (GABA), tem um efeito similar, atuando como agonista no receptor GABA_B. Esses fármacos são denominados **miotonolíticos** ou relaxantes musculares de ação central. As **indicações** de uso são espas-

mos musculares dolorosos ou câibras e contrações, como as que podem ocorrer na esclerose múltipla e após lesões medulares.

Outros interneurônios inibidores (p. ex., a célula de Renshaw) utilizam a **glicina** como neurotransmissor. A liberação de glicina é bloqueada pela **toxina tetânica**, com a qual se suprime a necessária inibição fisiológica do motoneurônio, resultando nos espasmos tetânicos (tétano). O alcaloide **estricnina** é um antagonista direto do receptor da glicina. Esse mecanismo também causa desinibição do motoneurônio e, portanto, convulsões.

No terminal do neurônio motor, a acetilcolina (ACh) é sintetizada pela ACh-sintetase e armazenada em vesículas que se acumulam próximo da membrana pré-sináptica. As vesículas próximas da membrana estão ligadas a proteínas de ligação que impedem sua fusão com a membrana plasmática. Apenas quando o potencial de ação (PA) chega ao terminal nervoso, os íons Ca^{2+} que entram permitem a fusão e a liberação de ACh. A toxina botulínica destrói enzimaticamente uma das proteínas exocitóticas (SNAP-25), o que causa a paralisia da musculatura esquelética. Menciona-se aqui o estímulo à liberação de ACh pela **síndrome de Lambert-Eaton**, caracterizada pela fraqueza muscular. Anticorpos contra a proteína de canal de Ca^{2+} enfraquecem a excitabilidade dos terminais nervosos. Um bloqueio dos canais de K^+ por meio da **amifampridina** permite aumentar a excitabilidade.

A membrana pós-sináptica das fibras musculares é altamente pregueada a fim de aumentar a superfície. Receptores de ACh do tipo nicotínico (p. 120) ocupam a superfície. Na lâmina basal que reveste a fenda sináptica, ancoram-se as moléculas de acetilcolinesterase (AChE). A ACh liberada pelo impulso nervoso ocupa temporariamente os receptores ACh e é imediatamente inativada pelas esterases. Assim, o efeito da ACh termina em poucos milissegundos. A ocupação dos receptores pela ACh diminui o potencial de membrana por 1 a 2 ms, provocando um PA que se propaga por toda a fibra nervosa e causa a contração.

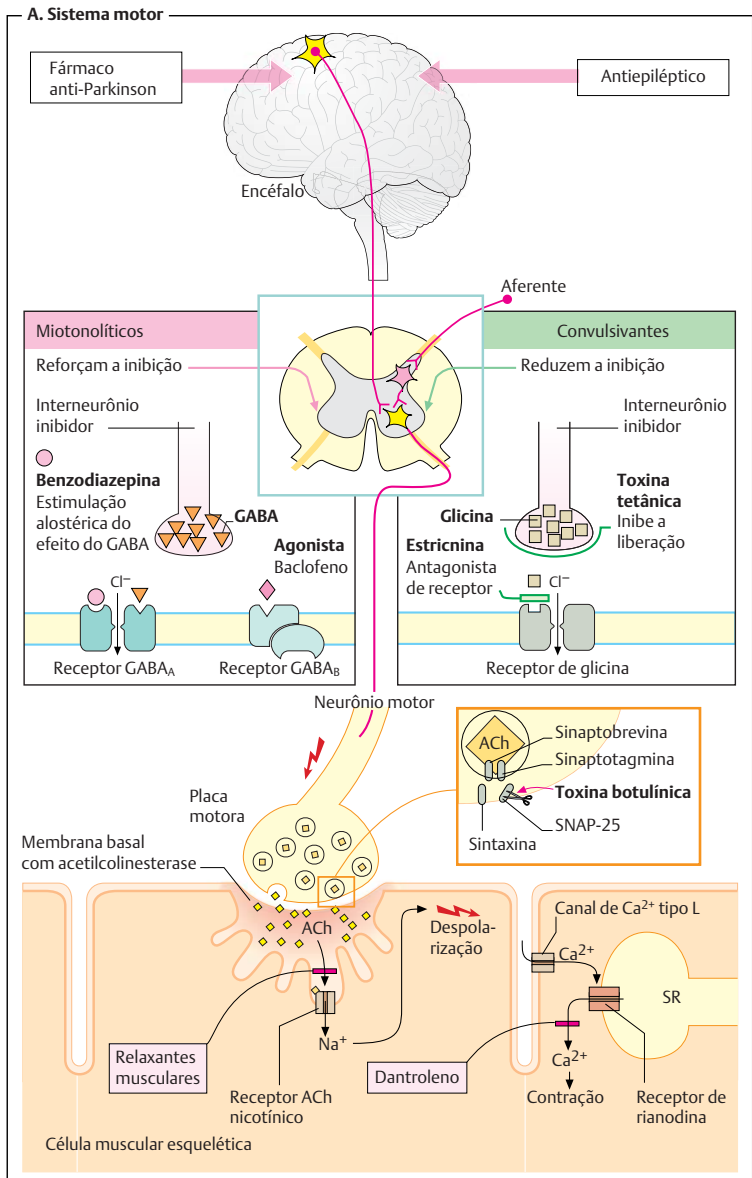


Figura 26.1

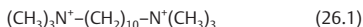
Relaxantes musculares

Somente com a medicina moderna surgiu a necessidade de provocar uma paralisia flácida da musculatura esquelética, a qual permite instituir respiração mecânica. Atualmente, não mais se imagina instituir uma anestesia prolongada sem relaxamento muscular e respiração assistida.

A função da placa motora ao nível receptor pode ser interrompida por dois mecanismos: a) por meio de um agonista que, após ligar-se, desencadeia um PA único na membrana vizinha, mas permanece ligado e mantém a placa motora despolarizada: os **relaxantes musculares despolarizantes**; b) pela ocupação dos receptores de ACh com um antagonista: os **relaxantes musculares não despolarizantes**.

Relaxantes musculares despolarizantes

A substância química mais simples capaz de paralisar o músculo esquelético por despolarização prolongada é o **decametônio**,



isto é, uma cadeia hidrocarbonada com nitrogênios com carga positiva distantes cerca de 1 nm entre si. O decametônio, que resiste à biotransformação, era utilizado na anestesia geral, mas foi abandonado devido à sua farmacocinética desfavorável. Ele apresenta a estrutura básica típica de todos os relaxantes musculares, incluindo a succinilcolina (suxametônio ou succinildicolina).

A **succinilcolina** é uma molécula dupla de ACh que apresenta afinidade pelo receptor nicotínico da ACh, mas que não é hidrolisada pela AChE específica. A pseudo-AChE hidrolisa lentamente a succinilcolina, de tal modo que ela mantém sua ação na fenda sináptica por 5 a 10 minutos (comparando com 1 a 2 ms da ACh).

A despolarização da placa motora inicialmente causa um PA prolongado na membrana das células musculares com contração das fibras musculares: após injeção IV, observam-se abalos (fasciculações) musculares de curta duração.

Um novo PA próximo à placa motora só poderá ser provocado se a membrana permanecer não excitada por tempo suficiente para permitir a repolarização. O PA é decorrente da abertura de canais proteicos de Na^+ disparados por voltagem, permitindo que íons Na^+ fluam através do sarcolema e causem sua despolarização. Depois de poucos milissegundos, os canais de Na^+ fecham-se automaticamente ("inativação"), o PA termina e o potencial de membrana retorna aos níveis de repouso. Enquanto o potencial de membrana permanece incompletamente repolarizado, não é possível uma nova abertura de canais de Na^+ nem, portanto, um novo PA. No caso da liberação de ACh, a hidrólise imediata pela AChE permite a repolarização e, assim, o retorno da excitabilidade do canal de Na^+ no sarcolema adjacente. Com a succinilcolina, contudo, há uma despolarização persistente da placa motora e regiões da membrana adjacente. Como os canais de Na^+ permanecem inativados, não pode ser iniciado um novo PA na membrana adjacente.

Os **efeitos adversos** da succinilcolina são: aumento da concentração sérica de potássio com eventuais consequências cardíacas devido à hipertensão e taquicardia por estimulação ganglionar. Os músculos oculares externos reagem à succinilcolina com contração, o que aumenta a pressão intraglobular. Portanto, a succinilcolina não deve ser empregada em cirurgias que envolvem a abertura do globo ocular. Músculos cronicamente desnervados são contraídos, pois, pela desnervação, os receptores de ACh espalham-se por toda a superfície da fibra muscular esquelética. Essa contração com a correspondente espoliação de potássio pode ocorrer após a cirurgia com alguns pacientes acidentados.

A **vantagem** do emprego da succinilcolina é o rápido início de ação. Como surgiram fármacos com rápido início de ação entre os relaxantes musculares não despolarizantes, o emprego da succinilcolina diminuiu, e ela permanece apenas como relaxante importante para as entubações de emergência.

A. Ação do relaxante muscular despolarizante succinilcolina

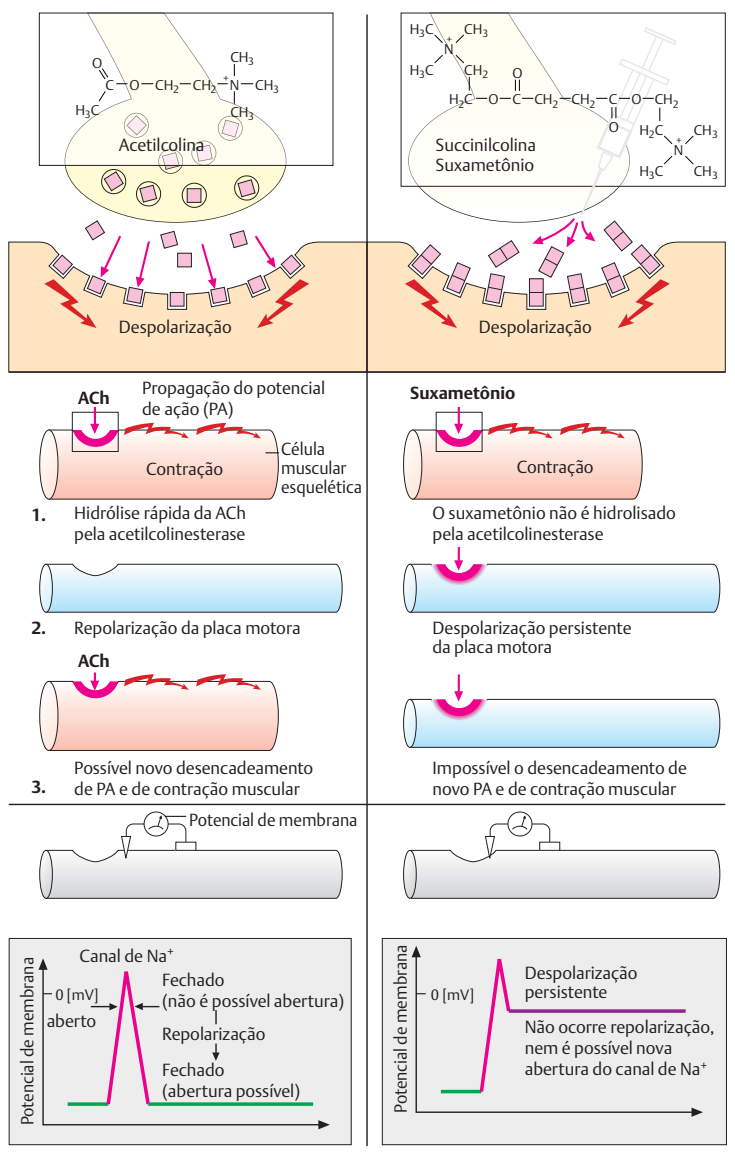


Figura 26.2

Relaxantes musculares não despolarizantes

Há muito tempo os venenos que causam paralisia muscular desempenham um papel importante na história da humanidade: o veneno das flechas dos índios sul-americanos matava os animais atingidos por paralisia muscular. Contudo, era possível consumir a carne sem riscos, pois o veneno não é absorvido no trato gastrointestinal.

Esses relaxantes musculares têm uma estrutura química mais complexa do que o decametônio. Os relaxantes musculares não despolarizantes também apresentam dois átomos decisivos de nitrogênio com carga positiva, mas ambos integram um sistema anelar. Os dois anéis N estão ligados entre si por uma longa cadeia alifática ou uma estrutura esteroide. Um exemplo de molécula é apresentado para um relaxante muscular sintético (► Fig. 26.3A). Essas grandes moléculas ligam-se com alta afinidade ao receptor ACh nicotínico, mas são isentas de atividade intrínseca, ou seja, são antagonistas puros.

O fármaco presente no curare, a d-tubocurarina, não é mais utilizado na técnica anestésica devido aos seus efeitos adversos: liberação de histamina com hipotensão, broncospasmos e aumento das secreções brônquicas e bloqueio ganglionar. Os novos relaxantes sintéticos são mais bem tolerados. Diferenciam-se entre si por suas **propriedades farmacocinéticas**: rápido início de ação e duração do efeito. Na medicina cirúrgica, são empregados: **pancurônio** (longa duração), **vencurônio** (duração intermediária), **mivacúrio** (curta duração), **rocurônio** (rápido início de ação) e **atracúrio** (decompõe-se espontaneamente após a administração, dispensando a biotransformação, importante na presença de doenças hepáticas, por exemplo).

Pela administração de um inibidor de AChE (p. ex., neostigmina, p. 122), a duração do efeito dos relaxantes não despolarizantes pode ser encurtada. A ACh liberada na placa motora não é degradada e acumula na fenda sináptica. A relação antagonista-agonista passa a favorecer o neurotransmissor.

O *sugamadex* apresenta outro mecanismo para terminar o relaxamento muscular: essa γ -ciclodextrina forma uma gaiola molecular na qual “aprisiona” o rocurônio e o vecurônio, inativando-os e, por fim, elimina-os por via renal.

Por fim, deve ser salientado que os relaxantes musculares não entram no SNC, o que significa que o paciente “relaxado” permanece lúcido, consciente, sofrendo imediatamente falta drástica de oxigênio devido à paralisia da musculatura respiratória e sem poder se comunicar, pois a paralisia atinge toda a musculatura corporal. **A anestesia e a respiração mecânica/assistida são precondições para o emprego de relaxantes musculares.**

Deve-se mencionar que, entre os relaxantes musculares, há um veneno que, ao inibir a liberação de ACh na placa motora, causa paralisia muscular: a **toxina botulínica** do *Clostridium botulinum*. Depois de atravessar a membrana plasmática, ela inibe a fusão das vesículas contendo ACh com a membrana (p. 190). A toxina botulínica é um veneno extremamente ativo. Sua ação é prolongada devido à placa motora atingida ser lesada permanentemente. É necessário ocorrer uma nova inervação pelo crescimento de um novo terminal axônico.

Essa toxina é utilizada como medicamento. Em câibras ou contraturas musculares dolorosas, ela pode ser injetada no músculo atingido, como, por exemplo, no blefaroespasma (espasmo palpebral). Também é empregada como cosmético para remoção de rugas, uma moda em epidemia.

Interferências no sistema de contração

O PA despolariza por um breve período o plasmalema das células musculares, incluindo as estruturas tubulares. Com isso, libera-se Ca^{2+} dos túbulos transversos, o que intermedeia o encurtamento da actomiosina: **acoplamento eletromecânico**. Esse processo de acoplamento pode ser inibido pelo **dantroleno**, que é empregado em espasmos musculares dolorosos e na hipertermia maligna.

A. Relaxantes musculares não despolarizantes

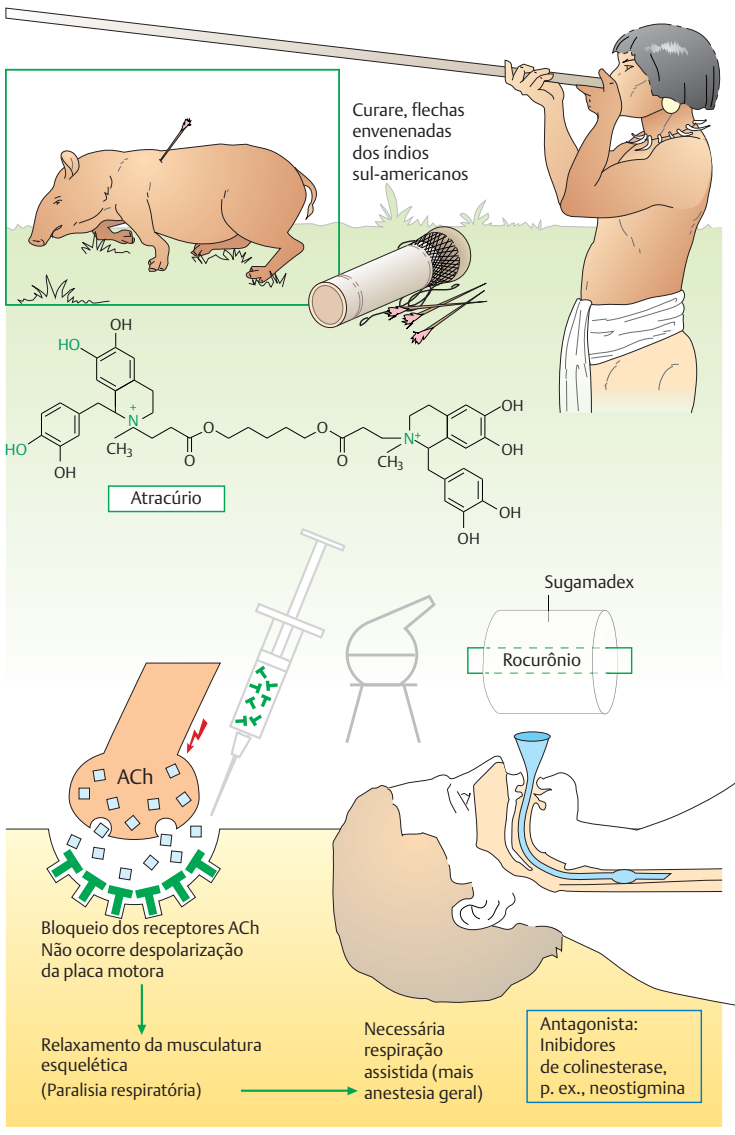


Figura 26.3

Mecanismo e vias da dor

Dor é a designação utilizada para definir uma gama de sensações de caráter altamente diverso e de intensidade que varia desde desagradável até intolerável. Os estímulos de dor são detectados por meio dos receptores fisiológicos (sensores, nociceptores) menos diferenciados morfológicamente, ou seja, as terminações nervosas livres. O corpo celular do neurônio bipolar aferente localiza-se no gânglio da raiz dorsal. Os impulsos de dor são conduzidos por meio de axônios desmielinizados (fibras C, velocidade de condução de 0,5 a 2 m/s) e mielinizados (fibras A δ , 10 a 30 m/s). As terminações nervosas livres das fibras A δ respondem a pressão intensa e calor, enquanto as fibras C respondem a estímulos químicos (H⁺, K⁺, histamina, bradicinina, etc.) originados de lesões teciduais. Independentemente do tipo de estímulo envolvido – químico, mecânico ou térmico –, ele torna-se significativamente reforçado pela presença de prostaglandinas (p. 198).

Os estímulos químicos também estão relacionados a dores decorrentes de inflamação ou isquemia (na angina de peito e no infarto do miocárdio). A dor intensa que ocorre durante a sobredistensão ou a contração espasmódica da musculatura lisa dos órgãos abdominais é mantida pela hipóxia local que se desenvolve na área do espasmo (dor visceral).

As fibras A δ e C penetram na medula espinal por meio da raiz dorsal e, após sinapse com um segundo neurônio e troca de lado, percorrem uma trajetória ascendente no trato anterior em direção ao cérebro. Com base na idade filogenética, pode-se distinguir os tratos neoespinal e paleoespinal. Os núcleos talâmicos laterais onde terminam as fibras do trato neoespinal enviam impulsos para áreas definidas do giro pós-central. Estímulos conduzidos por essa via são percebidos como dor aguda e perfeitamente localizável. Os núcleos talâmicos “antigos” recebem impulsos paleoespinais que se projetam difusamente para o giro pós-central e, mais provavelmente, repre-

sentam a via responsável pela condução da dor de caráter difuso, dolorido, em queimação, isto é, uma dor dificilmente localizável pelo paciente.

A comutação entre o primeiro neurônio aferente do trato neoespinal e o segundo neurônio ascendente no corno posterior da medula ocorre por meio do neurotransmissor substância P. Essa sinapse não é influenciada pelo sistema antinociceptivo descendente (dores agudas da superfície corporal). Ao contrário, a comutação da via paleoespinal é modulada por esse sistema por meio de um interneurônio. Esse interneurônio é estimulado pela 5-HT (**via antinociceptiva descendente**) e, por sua vez, inibe a sinapse “substância P-érgica” pela liberação de encefalina (um opioide endógeno). Esse é o local de ação espinal da morfina e outros opioides.

A **sensação de dor** pode ser influenciada ou modificada das seguintes formas:

- Eliminação da causa da dor,
- Redução da **sensibilidade dos nociceptores** (analgésicos antipiréticos, anestésicos locais),
- Interrupção da **condução nociceptiva** (anestésicos locais),
- Supressão da **transmissão dos impulsos nociceptivos** na medula espinal (opioides),
- Inibição da **percepção da dor** (opioides, anestésicos gerais),
- Alteração das **respostas emocionais à dor** (antidepressivos como coanalérgicos).

Dores neuropáticas são dores graves, crônicas e que respondem mal aos analgésicos. Surgem como consequência de, por exemplo, diabetes melito, herpes-zóster ou como dor-fantasma. Sabe-se que após traumatismos podem aparecer, em fibras aferentes C, canais de Na⁺ novos (embrionários) e hiperativos que geram estímulos espontâneos e propagáveis. Pode ser útil, nesses casos, um tratamento prolongado combinado com antidepressivos (p. ex., amitriptilina), anticonvulsivantes (p. ex., gabapentina) e eventualmente algum opioide (p. ex., tramadol) em baixa dosagem.

A. Mecanismo e vias da dor

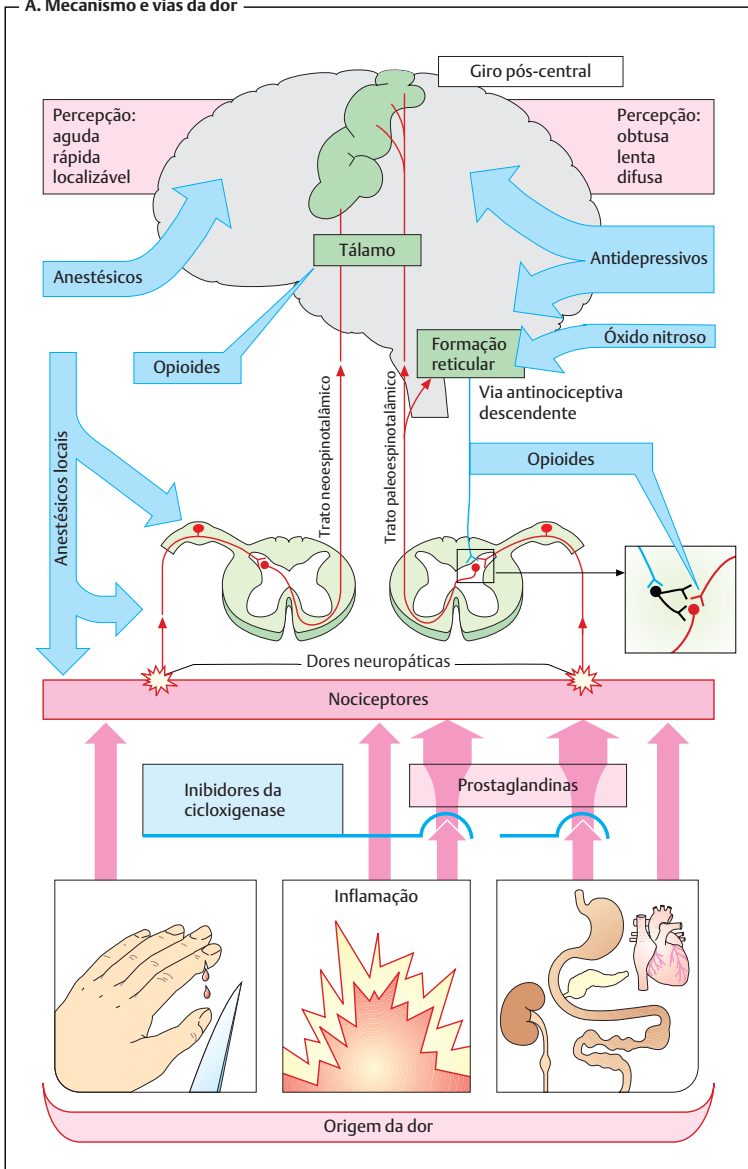


Figura 27.1

Eicosanóides

Sob a influência das cicloxigenases (COX-1 e COX-2), a molécula do ácido araquidônico¹ é convertida em compostos que contêm um anel central com dois substituintes longos: prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano.

Por meio da ação da lipoxigenase, o ácido araquidônico produz leucotrienos, nos quais não ocorre o fechamento do anel no centro da molécula (► Fig. 27.2A). Os produtos formados a partir do ácido araquidônico são inativados de forma muito rápida; eles agem como **hormônios locais**. Os grupos de prostaglandinas e leucotrienos compreendem um grande número de compostos intimamente relacionados. No presente contexto, são consideradas apenas as **prostaglandinas** mais importantes e suas ações constitutivas: a **PGE₂** inibe a secreção de ácido gástrico e aumenta a produção de muco (ação protetora da mucosa); a **PGF_{2α}** estimula a motilidade uterina; e a **PGI₂** (prostaciclina) produz vasodilatação e promove a excreção renal de Na. Além disso, as prostaglandinas sintetizadas pela COX-2 participam dos processos inflamatórios pela sensibilização de nociceptores e, assim, pela redução do limiar de dor, estimulam os processos inflamatórios e causam febre.

A **prostaciclina** é produzida no endotélio vascular e participa na regulação do fluxo

sanguíneo. Ela provoca vasodilatação e impede a aglutinação plaquetária (é antagonista funcional do tromboxano).

O **tromboxano** é um hormônio local das plaquetas e promove sua aglutinação. Pequenos defeitos na parede vascular ou capilar desencadeiam a formação de tromboxano.

Os **leucotrienos**² são produzidos principalmente nos leucócitos e mastócitos. Os leucotrienos recém-formados podem se ligar à glutatona. A partir desse complexo, podem ser clivadas glutamina e glicina, resultando em maior número de hormônios locais. Os leucotrienos estimulam processos inflamatórios, estimulam a invasão dos leucócitos e acentuam sua atividade. Em reações anafiláticas, produzem vasodilatação, aumentam a permeabilidade vascular e causam vasoconstricção.

► **Usos terapêuticos dos eicosanóides sintéticos.** Até o momento, os esforços para sintetizar derivados estáveis das prostaglandinas para aplicações terapêuticas não obtiveram muito sucesso. Dinoprostona, gemeprost e sulprostona são estimulantes uterinos (p. 144). O misoprostol deve promover proteção para a mucosa gástrica, mas apresenta significativos efeitos colaterais sistêmicos. Nenhum desses fármacos tem especificidade por órgãos.

¹Ácido eicosatetraenoico – denominação derivada do grego *eikosi* = vinte, o número de átomos de carbono, e *tetra* = quatro, o número de ligações duplas.

²Leucotrieno – mudança na denominação química. *Trieno* = tri, apesar de terem 4 ligações duplas (apenas as ligações duplas presentes na conjugação são consideradas).

A. Origem e efeitos das prostaglandinas

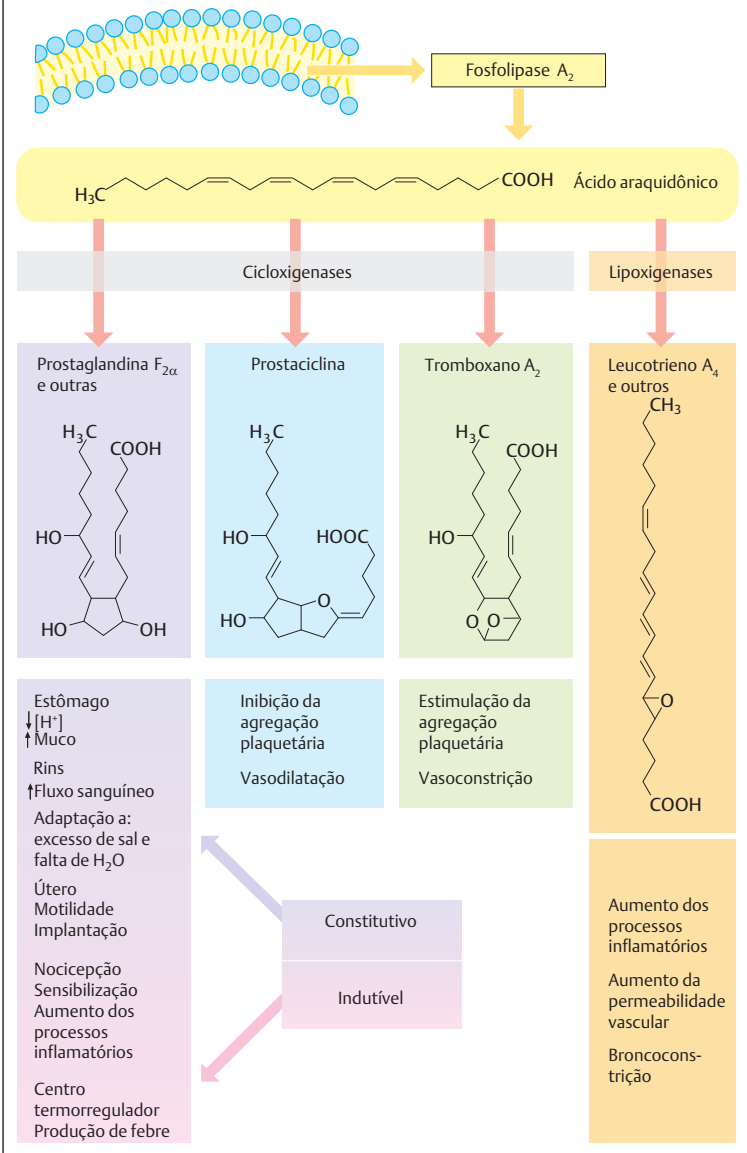


Figura 27.2

Analgesicos

A grande e importante família de fármacos utilizados para o tratamento da dor, inflamação e febre subdivide-se em dois grupos que diferem em seus mecanismos de ação e espectros de atividade, compreendendo:

- Analgésicos antipiréticos
- Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Analgesicos antipiréticos

Esses fármacos atuam bem, sobretudo como analgésicos e antipiréticos. Seu mecanismo de ação não é completamente compreendido até o momento. Pertencem a esse grupo o paracetamol, a fenazona e a dipirona.

O **paracetamol** apresenta boa eficácia analgésica em dores comuns, como dores dentárias ou cefaleias, mas é menos eficiente nas dores inflamatórias e viscerais. Exerce intenso efeito antipirético. A dose para adultos é de 0,5 a 1 g até 4 vezes ao dia, e a meia-vida ($t_{1/2}$) de eliminação é de cerca de 2 horas. O paracetamol é eliminado por via renal após conjugação ao ácido sulfúrico ou glicurônico. Uma pequena porção da dose é convertida pelo CYP450 hepático em um metabólito reativo que requer desintoxicação pela ligação à glutatona. Em intoxicações suicidas ou acidentais com paracetamol (> 10 g), a reserva esgotada de grupos tiol deve ser reposta o mais rápido possível pela administração de acetilcisteína. Essa medida pode salvar a vida do paciente. Em fígados comprometidos, a dosagem do paracetamol deve ser reduzida. O tratamento prolongado com paracetamol puro não causa lesão renal, como ocorria anteriormente com o uso de preparações combinadas com um estimulante. Não há restrições importantes contra associação fixa do paracetamol com codeína.

A **dipirona** (metamizol) é um derivado das pirazolonas. Produz um potente efeito analgésico, até mesmo na dor da cólica, com efeito espasmolítico adicional. Seu efeito antipirético é acentuado. A dose habitual é de cerca de 500 mg por via oral. Doses mais altas (até 2,5 g, IV) são necessárias contra a cólica biliar. O efeito da dose-padrão dura cerca de 6 horas.

O **uso da dipirona** é comprometido por uma reação adversa muito rara, mas também muito grave: a depressão da medula óssea. A incidência de agranulocitose é controversa; provavelmente ocorra 1 caso em cerca de 100 mil tratamentos. Por injeção IV rápida, pode ocorrer hipotensão e choque.

A dipirona **não é um medicamento de uso rotineiro**; no entanto, a administração em curto prazo é recomendada em casos individuais apropriados.

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Sob essa denominação, reúnem-se fármacos caracterizados quimicamente por possuírem um grupo ácido (incluindo os inibidores da COX-2) ligado a um resíduo aromático e serem eficazes na supressão da inflamação, no alívio da dor e na redução da febre, em virtude da capacidade de inibir as ciclooxigenases. As ciclooxigenases (COXs) são enzimas localizadas no retículo endoplasmático e formam os hormônios locais prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos a partir do ácido araquidônico. Os anti-inflamatórios ácidos são inibidores reversíveis das COXs – exceto o ácido acetilsalicílico. Essas enzimas possuem um poro alongado, no qual o substrato ácido araquidônico se insere e é convertido no produto ativo. Os anti-inflamatórios penetram nesse poro, onde encontram um local de ligação e, dessa forma, impedem o acesso do ácido araquidônico: a enzima é bloqueada reversivelmente.

A. Comparação entre analgésicos antipiréticos e anti-inflamatórios não esteroides

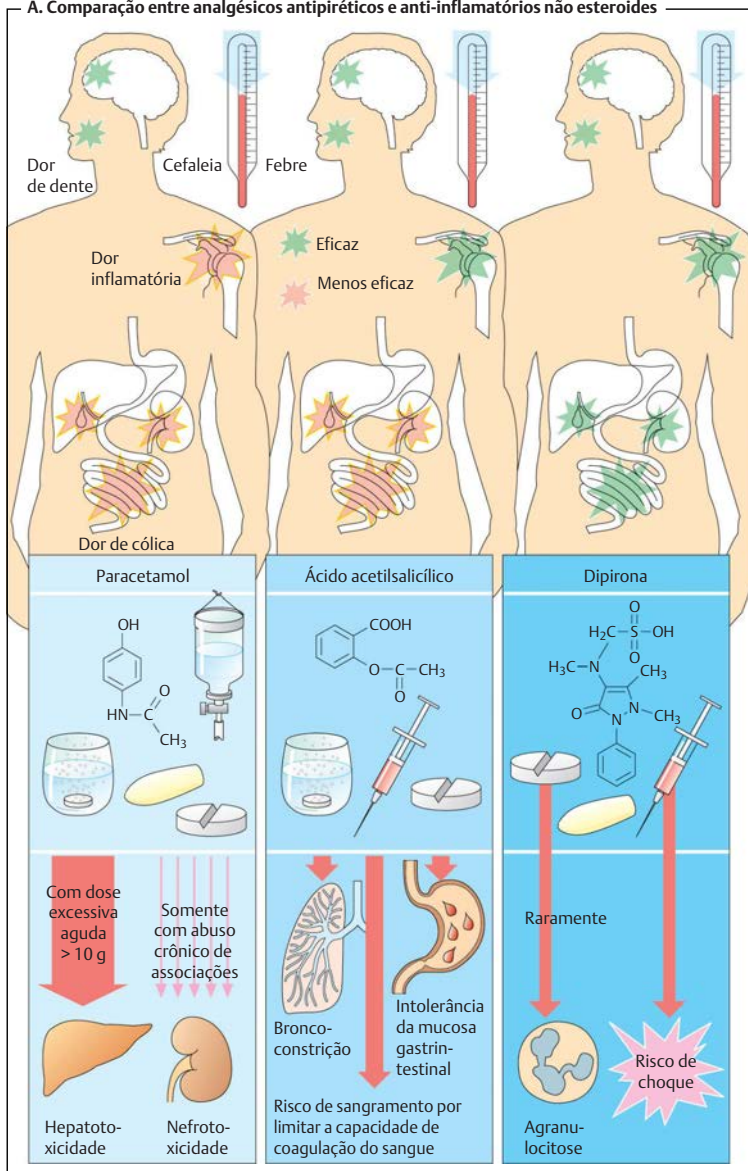


Figura 27.3

202 27.3 Analgésicos antipiréticos

Existem **duas isoformas** de COX:

1. A COX-1 é constitutiva, isto é, está sempre presente e ativa; contribui para o funcionamento fisiológico dos órgãos. Sua inibição produz, inevitavelmente, efeitos indesejáveis como lesões às mucosas, distúrbio da função renal, alterações hemodinâmicas e distúrbios da função uterina.
2. A COX-2 é induzida pelos processos inflamatórios e produz prostaglandinas que sensibilizam os nociceptores, provocam febre e estimulam a inflamação por meio da vasodilatação e do aumento da permeabilidade vascular. No entanto, em alguns órgãos, a COX-2 também é constitutiva (rins, endotélio vascular, útero e SNC).

Os **inibidores não seletivos da COX** são constituídos de um ácido (acético ou propiônico) ligados a um anel aromático. Os principais representantes desse grupo, junto com o ácido acetilsalicílico, são: naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco e indometacina. Eles apresentam um amplo campo de indicações (doenças reumáticas e dores de todos os tipos) e são anti-piréticos e anti-inflamatórios. O ibuprofeno e o naproxeno são mais bem tolerados, enquanto o diclofenaco é o mais potente.

O **ácido acetilsalicílico** pode ser utilizado nas mesmas indicações que os demais anti-inflamatórios não esteroides, mas merece um comentário especial. A acetilação do ácido salicílico reduz de modo significativo sua capacidade de lesar as mucosas. Após sua absorção, a porção acetil é removida com uma $t_{1/2}$ de 15 a 20 minutos, estando, então, presente o ácido salicílico *in vivo*. Para o tratamento anti-inflamatório, a dose necessária de ácido acetilsalicílico está acima de 3 g diários. Para combater a dor comum, é necessária a dose de 500 mg. Em doses pequenas (de 100 a 200 mg diários), após absorção, o

ácido acetilsalicílico provoca bloqueio de longa duração da síntese de tromboxano mediada pela COX-1 nas plaquetas, devido à acetilação irreversível da enzima, na circulação portal. As plaquetas são incapazes de sintetizar novas moléculas de COX, já que são fragmentos celulares anucleados.

O ácido acetilsalicílico pode provocar efeitos adversos que merecem atenção: irritam a mucosa gástrica e podem causar asma induzida por analgésicos em pacientes suscetíveis. O ácido acetilsalicílico não pode ser combinado com femprocumona (efeito supra-aditivo) e nem deve ser utilizado no fim da gestação, pois interfere no trabalho de parto, traz risco de sangramento para a mãe e o feto e pode, ainda, causar fechamento prematuro do orifício de Botalli no nascituro.

Houve uma grande expectativa em relação aos **inibidores da COX-2** por eles serem menos lesivos à mucosa gastrointestinal, já que apenas a COX-2 seria inibida. Esses fármacos foram muito utilizados até se concluir que os efeitos adversos também são significativos, obrigando a retirada de parte dos líderes de venda (como o *rofecoxibe* = *Vioxx*[®]). Após o uso prolongado de rofecoxibe, observou-se um aumento de eventos tromboembólicos (infartos cardíacos e AVEs). O efeito provavelmente resulta da produção predominante de tromboxano A_2 pela COX-1 nas plaquetas concomitantemente com a inibição da formação de prostaciclina mediada pela COX-2 no endotélio. Também foram retirados lumaricoxibe (por lesões hepáticas) e valdecoxibe (por reações cutâneas). Continuam disponíveis (situação em 2014), com limitações, três inibidores de COX-2: celecoxibe e etoricoxibe, para o tratamento oral de dores articulares reumáticas e degenerativas, e o parecoxibe, para uso IV em dores pós-cirúrgicas.

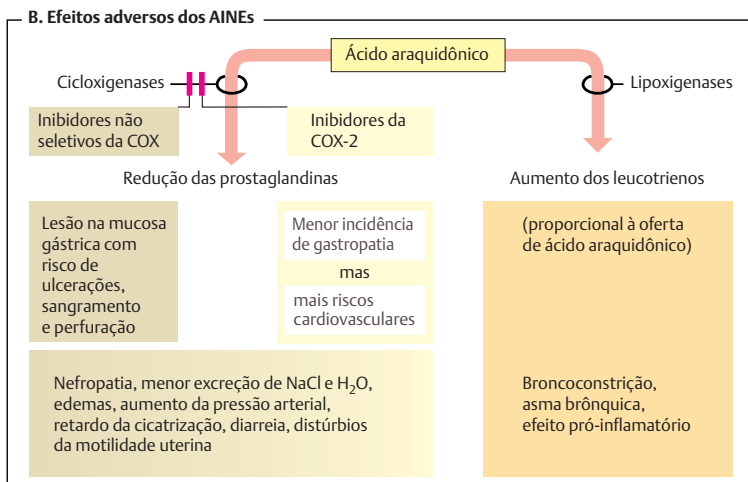
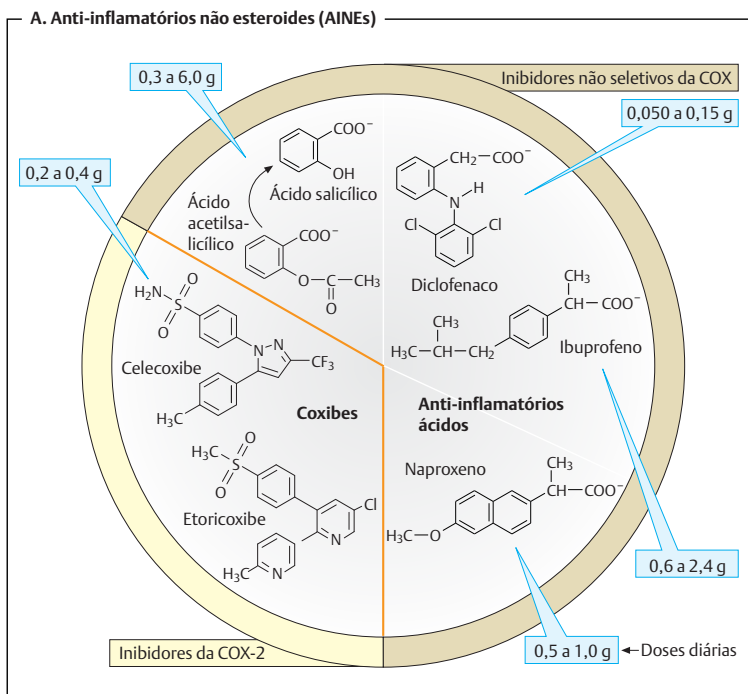


Figura 27.4

Anestésicos locais

Os anestésicos locais inibem, de forma reversível, a geração e a propagação de impulsos elétricos nos nervos. Esse tipo de efeito é desejável nos nervos sensitivos quando é necessária a realização de procedimentos dolorosos, como procedimentos cirúrgicos ou odontológicos.

► **Mecanismo de ação.** A condução do impulso pelo axônio ocorre na forma de um potencial de ação. A despolarização deve-se ao rápido influxo de íons sódio (► Fig. 27.5A) por meio de um canal proteico na membrana que, ao ser aberto (ativado), permite a rápida entrada de Na^+ na célula, seguindo o gradiente de concentração ($[\text{Na}^+]_{\text{exterior}} \sim 150 \text{ mM}$, $[\text{Na}^+]_{\text{interior}} \sim 7 \text{ mM}$). Os anestésicos locais são capazes de inibir esse rápido influxo de Na^+ ; dessa forma, o início e a propagação do PA são bloqueados (► Fig. 27.5A).

Os canais de Na^+ são constituídos de uma proteína com quatro subunidades, cada uma formada de 6 segmentos transmembrana (S1 a S6) (► Fig. 27.5A). Os segmentos S5 e S6 dos quatro domínios formam o poro condutor dos íons (em azul), que pode ser reconhecido externamente na estrutura cristalina de um canal proteico de Na^+ . Pela despolarização da membrana celular, os segmentos S4 com carga positiva do canal movimentam-se, provocando a abertura do canal e a entrada de Na^+ na célula (seta verde). Os anestésicos locais (seta vermelha) difundem-se do compartimento extracelular para o interior do axônio, acessam o canal por dentro e bloqueiam o ingresso de Na^+ .

► **Efeitos adversos mecanismo-específicos.** Como os anestésicos locais bloqueiam o influxo de Na^+ não somente nos nervos sensitivos, mas também podem fazê-lo em todos os outros tecidos excitáveis (► Fig. 27.5B), eles devem ser aplicados localmente. A depressão dos processos excitatórios no coração é indesejável durante a anestesia local, mas pode ser de utilidade terapêutica nas arritmias cardíacas (p. 150).

► **Formas de anestesia local.** Os anestésicos locais podem ser aplicados por infiltração no tecido a ser anestesiado (**anestesia infiltrativa**), por injeção próxima ao ramo do nervo que fornece fibras sensitivas à região a ser anestesiada (**anestesia de condução**, no caso dos nervos, e **anestesia espinal**, na medula espinal) ou pela aplicação na superfície da pele ou mucosa (**anestesia de superfície**). Em cada caso, o anestésico local precisa difundir-se até o nervo envolvido a partir de seu local de aplicação no tecido ou sobre a pele.

► **Alta sensibilidade dos nervos sensitivos, baixa sensibilidade dos nervos motores.** A condução do impulso nos nervos sensitivos é inibida em concentrações menores do que as necessárias para inibir as fibras motoras. A diferença pode decorrer da maior frequência do impulso e da maior duração do potencial de ação nas fibras nociceptivas. De forma alternativa, pode estar relacionada ao diâmetro dos nervos sensitivos e motores, bem como à distância entre os nódulos de Ranvier. Na condução saltatória de impulsos, somente a membrana nodal é despolarizada. Como a despolarização ainda pode ocorrer após o bloqueio de três ou quatro anéis nodais, a área exposta à concentração de anestésico suficiente para causar o bloqueio deve ser maior nas fibras motoras (► Fig. 27.5C).

Essa relação explica por que o estímulo sensitivo conduzido pelas fibras mielinizadas do tipo A é afetado mais tardiamente e em menor grau do que o estímulo conduzido pelas fibras desmielinizadas C. Como as fibras pós-ganglionares autonômicas não possuem bainha de mielina, elas também são suscetíveis ao bloqueio com anestésico local. Como resultado, ocorre vasodilatação na área anestesiada, pois há diminuição do tônus vasomotor controlado pelo simpático. Essa vasodilatação pelo anestésico local não é desejável.

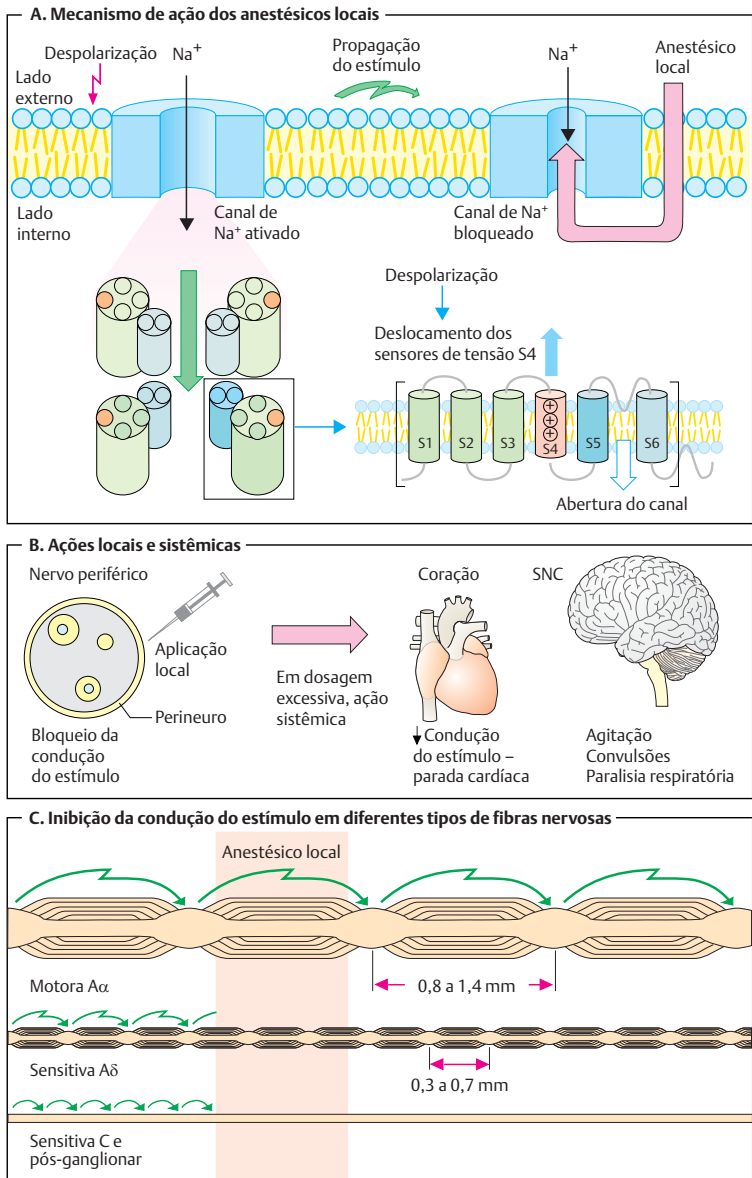


Figura 27.5

► **Difusão e efeito.** Na difusão do local de injeção – ou seja, o espaço intersticial do tecido conectivo – até o axônio dos nervos sensitivos, o anestésico local precisa atravessar o **perineuro**. O perineuro, composto por várias camadas, é formado por células do tecido conectivo ligadas por *zônulas ocludentes* (p. 38) e, assim, constitui uma barreira lipofílica fechada.

Em geral, os anestésicos locais utilizados na clínica são aminas terciárias; no pH do líquido intersticial, parte delas existe como base lipofílica neutra (representada por partículas marcadas com dois pontos vermelhos) e a outra parte como a forma protonada, isto é, o cátion anfifílico (representada por partículas marcadas com um ponto azul e outro vermelho). A forma não carregada pode atravessar o perineuro e entrar no **espaço endoneural**, onde uma fração das moléculas do fármaco ganha carga elétrica de acordo com o pH local. O mesmo processo se repete quando o fármaco atravessa a membrana do axônio (axolema) e chega ao **axoplasma** (a ação sobre os canais de sódio é a partir do axoplasma) e novamente quando ele se difunde para fora do espaço endoneural através do endotélio não fenestrado dos capilares até o sangue.

A concentração do anestésico local no sítio de ação é, dessa forma, determinada pela velocidade de penetração para o interior do endoneuro e do axoplasma e pela velocidade de difusão para o sangue capilar. Para possibilitar o rápido aumento da concentração do fármaco no local de ação, é necessário um gradiente de concentração alto, entre o depósito do fármaco no tecido conectivo e o espaço endoneural. A injeção de soluções de baixa concentração não produzirá efeito; no entanto, concentrações muito altas também devem ser evitadas por haver risco de intoxicação devido à rápida absorção sistêmica para o sangue.

Para garantir um efeito local de duração razoavelmente longa com mínima ação sistêmica, procura-se manter o anestésico local no sítio de ação, ou seja, no axônio dos nervos sensitivos, coadministrando um **vasoconstritor** (epinefrina e, raramente, norepinefrina ou derivados da vasopressina). A saída do compartimento endoneural para o sangue capilar prolonga-se à medida que o fluxo sanguíneo diminui. A presença do vasoconstritor, além disso, ajuda a manter o campo operatório relativamente livre de sangramentos. As desvantagens potenciais dos vasoconstritores do tipo catecolaminas incluem a hiperemia reativa que ocorre após a eliminação do fármaco constritor e a cardioestimulação quando a epinefrina entra na circulação sistêmica. No lugar da epinefrina, pode ser utilizada como vasoconstritor a felipressina, derivado da vasopressina (provoca menos hiperemia reativa e não é arritmogênica, mas também apresenta risco de constrição coronariana). Os vasoconstritores não podem ser aplicados na anestesia local de extremidades (p. ex., dedos das mãos e dos pés).

► **Características da estrutura química.** Os anestésicos locais possuem uma estrutura uniforme. Em geral, são aminas secundárias ou terciárias. O nitrogênio é ligado a uma porção lipofílica – frequentemente um sistema de anéis aromáticos – por meio de uma cadeia intermediária. A função amina significa que os anestésicos locais existem como aminas neutras e/ou como o cátion amônio carregado com carga positiva, dependendo de sua constante de dissociação (valor pK_a) e do valor do pH do meio. O pK_a dos anestésicos típicos fica entre 7,5 e 9. Na forma protonada, a molécula possui uma porção polar hidrofílica (nitrogênio protonado) e uma porção apolar lipofílica (sistema de anel), sendo, assim, anfifílica.

A. Comportamento dos anestésicos locais no nervo periférico

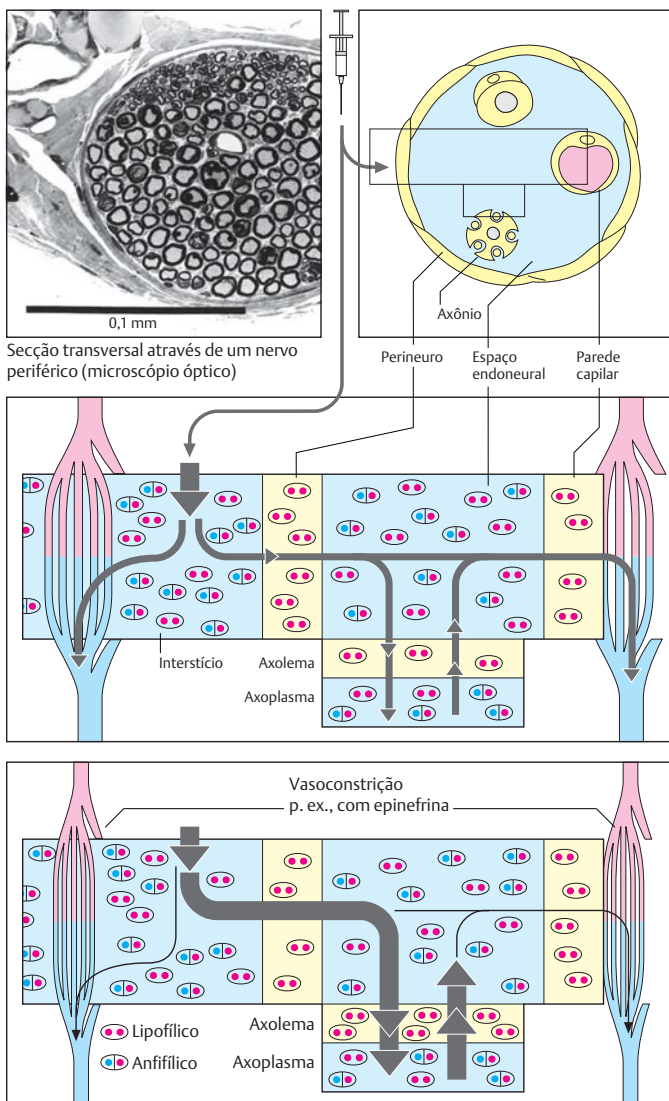


Figura 27.6

No pH fisiológico, e dependendo do pK_a , de 5 até 50% do fármaco ativo podem estar presentes na forma lipofílica 1 não carregada. Essa proporção é importante, pois representa a forma do anestésico local que permeia a membrana lipídica (p. 42) e que deve assumir sua forma catiônica anfifílica para exercer sua ação.

Os anestésicos locais utilizados em clínica são ésteres ou amidas ácidas. Os anestésicos locais do tipo éster já estão sujeitos à inativação pelas esterases teciduais. Isso é vantajoso, pois reduz o risco de intoxicação sistêmica, mas, por outro lado, é desvantajoso, pois a rápida inativação significa uma curta duração de ação anestésica local.

A *procaína* não pode ser utilizada como anestésico de superfície, pois é inativada mais rapidamente do que a velocidade com que penetra na derme ou na mucosa. Seu derivado, a cloro-procaína, é empregado na anestesia espinal.

A *lidocaína* é hidrolisada principalmente no fígado por meio de desalquilação oxidativa no nitrogênio. É um bom anestésico local em soluções de 0,25 a 1%. Para anestesia de superfície, são necessárias pomadas (géis) a 5%. A *lidocaína* também é utilizada como antiarrítmico.

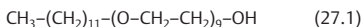
Na *mepivacaína*, o nitrogênio, que normalmente está posicionado no fim da cadeia lateral, integra um anel ciclohexano.

A biotransformação da *prilocaína* e da *articaína* é limitada devido à substituição nos átomos de C vizinhos ao N. A *articaína* possui um grupo carboximetil no anel tiofeno, onde pode ocorrer uma hidrólise do éster, resultando em um grupo $-COO^-$ polar. Assim, perde-se a natureza anfifílica e o metabólito é inativo.

A *ropivacaína* é o S-enantiômero de um derivado da *bupivacaína* e tem longa duração de ação – de várias horas –, muito apropriada para anestesia nas proximidades da medula.

A *benzocaína* é representante do grupo de anestésicos locais que não possuem átomo de nitrogênio que possa ser protonado em pH fisiológico. É utilizada apenas como anestésico de superfície. Serve também para anestesia superficial o *polidocanol* (macrogol lauril

éter, lauromacrogol) não carregado, que tem a fórmula

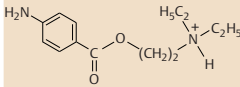
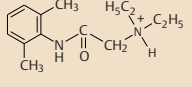
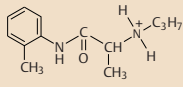
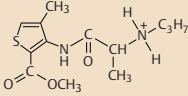
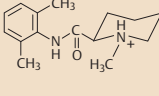
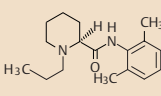


que se constitui de uma porção hidrofóbica e uma hidrofílica. Em concentrações elevadas, o polidocanol é tóxico aos tecidos e é utilizado para atrofiar, por exemplo, varizes esofágicas na cirrose hepática.

► **Efeitos adversos dos anestésicos locais (ALs).** O local de ação dos ALs é o canal de Na^+ “rápido”, cuja abertura desencadeia o potencial de ação. Outros tecidos excitáveis também funcionam devido aos canais de Na^+ rápidos, como as células nervosas do cérebro, dos músculos e os tecidos condutores especializados do coração. Assim, a ação dos ALs não é limitada ao tecido nervoso; **não é órgão-específica.** Com isso, ocorrem efeitos adversos graves quando os ALs entram na circulação sanguínea muito rapidamente ou em grande concentração. No coração, a condução do impulso é alterada, podendo ocasionar bloqueio atrioventricular ou, na pior das hipóteses, parada ventricular. No SNC, diferentes regiões são perturbadas, resultando em perda da consciência e no desenvolvimento de convulsões. Como não há antídoto específico disponível contra os ALs, são necessárias contra-medidas sintomáticas **imediatas.** Se os sinais de inibição cardíaca forem predominantes, deve ser administrado epinefrina IV. Se estiver presente toxicidade ao SNC, é preciso administrar anticonvulsivantes (p. ex., diazepam IV).

Ziconotida é um novo fármaco antinociceptivo para aplicação local. Trata-se de um análogo sintético da *conotoxina*, substância com que certos caracóis marinhos (gastropodes) paralisam suas vítimas. O efeito deve-se ao bloqueio do canal de cálcio do tipo N neuronal. A ziconotida pode ser administrada na medula espinal por meio de um cateter intratecal nos casos de dores intensas e crônicas para bloquear a comutação do impulso no corno posterior. A ziconotida não é bem tolerada (efeitos adversos no SNC), mas, como fármaco de última escolha, é útil em algumas situações.

A. Anestésicos locais e valor de pH

 <p>Procaina Éster pK_a 9,0</p>	 <p>Lidocaína Amida pK_a 7,8</p>	 <p>Prilocaína Amida pK_a 8,0</p>
 <p>Articaína Amida + éster pK_a 7,9</p>	 <p>Mepivacaína Amida pK_a 7,8</p>	 <p>Ropivacaína Amida pK_a 8,1</p>

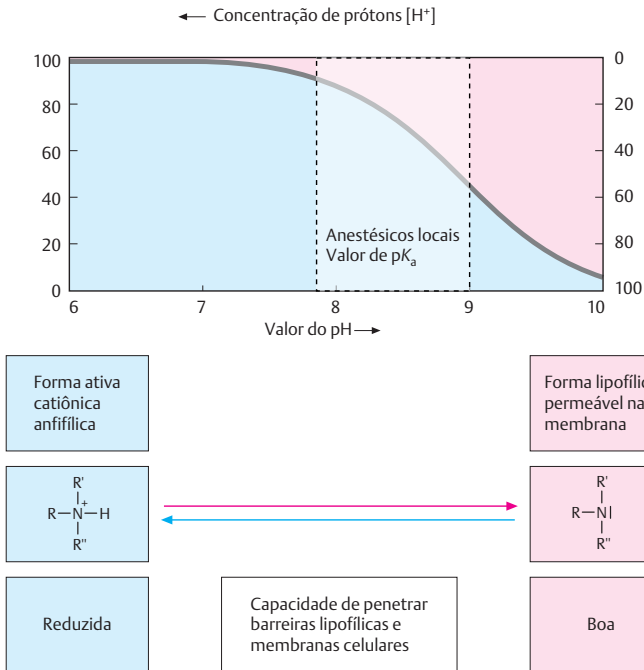


Figura 27.7

Opioides – Opiatos

O organismo tem, nas células nervosas, receptores para substâncias denominadas **opioides endógenos**. Os receptores opioides localizam-se em diversas regiões cerebrais, na medula espinal e nos gânglios do intestino e da bexiga. Existem diversos tipos de receptores opioides, que são identificados com as letras gregas δ , κ e μ . Os opioides endógenos são peptídeos de diversos comprimentos clivados dos precursores pró-encefalina, pró-opiomelanocortina e pró-dinorfina. Todos contêm a sequência de aminoácidos do pentapeptídeo Met- ou Leu-encefalina: Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu (ou -Met). Essa é a região ativa que se liga ao receptor opioide, aumenta a condutância ao K^+ e causa hiperpolarização. A excitabilidade da célula reduz.

No suco da dormideira (*Papaver somniferum*), há uma série de alcaloides. O suco dessecado é denominado ópio e é conhecido como droga desde a antiguidade. O principal alcaloide, a **morfina**, já foi isolado em 1807. Outros dois alcaloides presentes têm relevância medicinal: a codeína (um antitussígeno e fraco analgésico) e a papaverina (um espasmolítico). A morfina é um potente analgésico, mas tem índice terapêutico estreito. É natural que fossem procurados substitutos que tivessem boa atividade analgésica e menos efeitos adversos. Existem alguns derivados semissintéticos da morfina (p. ex., hidromorfona, oxicodona e buprenorfina) e uma série de sintéticos (p. ex., petidina, metadona, pentazocina e fentanila). Em princípio, nenhum desses fármacos tem vantagens em relação à morfina.

► **Efeitos adversos dos opioides.** Os opioides inibem o **centro respiratório (CR)**. Em doses terapêuticas já é possível detectar uma diminuição da resposta à tensão de oxigênio e ao conteúdo de CO_2 no sangue. Particularmente sensível é o CR do recém-nascido; conclui-se, portanto, que se deve evitar o uso de opioato na parturiente. Quando o recém-nascido apresenta depressão respiratória realmente devida ao opioide, a administração de naloxona a reverte imediatamente. Em adultos com **distúrbio crônico das trocas gasosas** (p. ex., enfisema pulmonar), o CR é muito sensível a morfina e seus derivados. Uma dose normal já pode causar

paralisia respiratória. Os opiatos são contraindicados nos distúrbios de trocas gasosas.

A primeira administração de opioide pode **causar êmese** por estimulação dos quimiorreceptores na área postrema. Com uso regular, esse efeito desaparece.

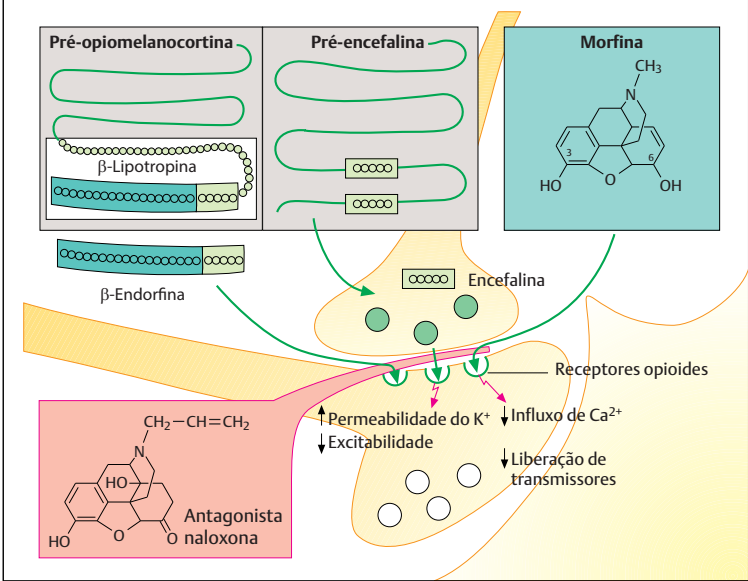
Os opioides estimulam **núcleos parassimpáticos**, produzindo miose, que é importante no diagnóstico (as pupilas dilatam somente nos estágios finais da paralisia respiratória).

No **trato gastrointestinal**, aumenta o tônus da musculatura lisa e inibe os movimentos propulsores, causando constipação. O esvaziamento gástrico é retardado, e a drenagem biliar e da secreção pancreática, diminuídas. O esvaziamento vesical também é dificultado.

► **Tolerância.** Com a administração repetida dos opioides, seus efeitos sobre o SNC sofrem adaptação (tolerância). Assim, durante o tratamento, doses progressivamente maiores são necessárias para alcançar o mesmo grau de alívio da dor. Os efeitos periféricos são menos afetados pelo desenvolvimento da tolerância, a ponto de a constipação persistente, durante o uso prolongado da terapia analgésica, forçar sua interrupção. Com frequência, precisam ser utilizados laxantes desde o início.

► **Vício (drogadição).** Além da possibilidade de causar tolerância somática, os opioides apresentam a característica “fatal” de induzir o **vício**. O vício deve-se ao efeito euforizante que evolui para uma sintomatologia negativa de abstinência quando a ação tende a terminar. Surge o “desejo” (fissura) pelo opioide. A intensidade dessa “estupefação” é determinada por uma grandeza cinética: quanto mais rapidamente a concentração de opioide aumenta no compartimento extracelular cerebral, mais intenso é o prazer que o viciado sente. Portanto, é o aumento da concentração que cria as condições para estabelecer o vício. A “potência viciante” de cada opioide depende: a) da sua lipofilia (atravessar rápido a barreira hematoencefálica) e b) do tipo de medicamento (p. ex., preparados de ação retardada). Na ► Figura 27.10C, representa-se o risco estimado para o desenvolvimento do vício em função da característica e do modo de aplicação do opioide.

A. Ação dos opioides endógenos e exógenos nos receptores opioides



B. Efeitos dos opioides

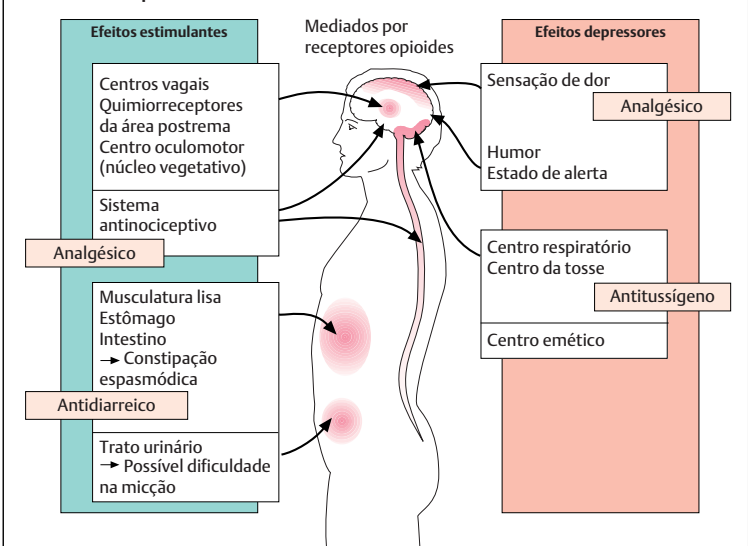


Figura 27.8

A prescrição da maioria dos opióides está sujeita a regras especiais*. Alguns analgésicos opióides, como codeína e tramadol, podem ser prescritos de forma rotineira em alguns países, pois com eles é reconhecido que o risco de causar dependência é mínimo.

► **Indicações para os opióides.** O uso prático dos opióides ocorre nos seguintes casos: a) Para dores agudas, intensas e súbitas, é indicada **morfina** subcutânea, mas restrita a um curto período. b) Para dores crônicas, em particular quando são terminais, os pacientes podem receber dosagens generosas de **comprimidos de morfina de ação retardada** ou **emplastos de fentanila**. O importante é manter um nível sérico constante na medida do possível. O próprio paciente deve ajustar a dosagem de acordo com sua necessidade. c) Se a dores não são tão intensas a ponto de requerer um opioide enérgico, existe como intermediário entre os opióides e o analgésicos antipiréticos o fármaco **tramadol** (ver adiante), que não apresenta potencial de abuso.

Dois derivados da morfina, que têm substituintes nos grupos OH, requerem descrição especial: 1) **heroína** e 2) o metabólito **morfina-6-glicuronídeo**.

1) Na **heroína** – que não está dentro do ópio –, os dois grupos OH da morfina estão esterificados com ácido acético. Pelo mascaramento dos grupos OH, o fármaco adquire características lipofílicas e penetra facilmente através de barreiras lipídicas. Assim, após injeção IV, a heroína tem acesso irrestrito ao SNC, a concentração no líquido cefalorraquidiano aumenta rapidamente e o desejado efeito inebriante ocorre plenamente. Comparativamente, o efeito analgésico é fraco. Deve ser dito claramente que **a heroína não é um medicamento**, mas, sim, um fármaco de abuso produzido sinteticamente. O vício em heroína é um grave problema médico: o viciado degrada-se física e psicologicamente e entra em conflito com as leis estabelecidas. O tratamento da dependência, apesar do esforço, possui êxito moderado.

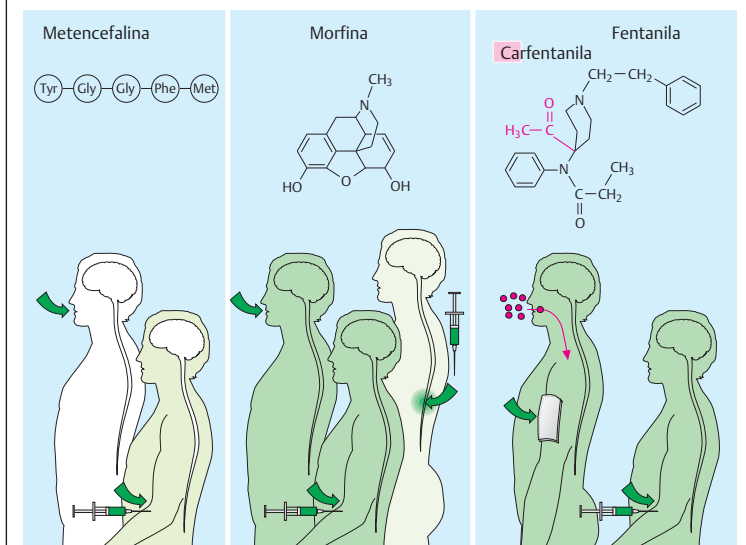
Se o viciado deixa de receber a droga, desenvolve-se a **síndrome de abstinência**, que pode durar vários dias. Após diminuírem os sinais agudos da síndrome, o vício ainda não está curado. O desejo pelo opioide permanece por um longo período.

O **tratamento do viciado** deve ocorrer em instalações fechadas e, além do tratamento psicoterapêutico, requer o uso de fármacos depressores centrais. A taxa de sucesso do tratamento é moderada. Uma medida “popular” de retirar o viciado em heroína da situação ilegal é a administração de comprimidos de **metadona**. A substituição não desencadeia o delírio opioide (o aumento da concentração é lento; ver ► Fig. 27.10C), mas retarda os sintomas de abstinência e protela o vício. Muitos viciados sob tratamento com metadona imploram pelo efeito da heroína e acabam por usá-la adicionalmente à metadona. Esse comportamento pode ser letal, pois o efeito inibidor dos dois opióides sobre o centro respiratório se soma. Em diversos grupos existe o clamor de tornar a heroína um medicamento para “tratar” os viciados diariamente. O vício é mantido. Para esse propósito, a heroína receberia uma “nova denominação” que sempre existiu: **diamorfina** (redução de diacetilmorfina).

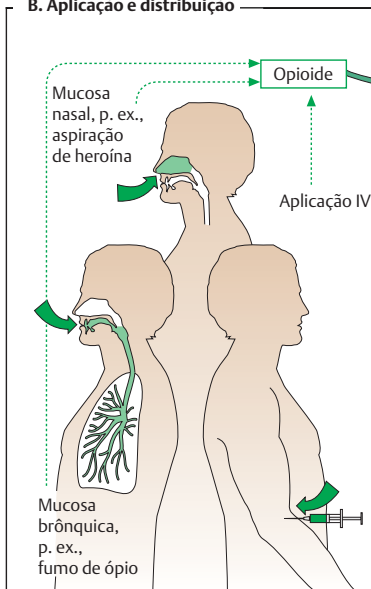
2) A morfina é biotransformada por conjugação com ácido glicurônico nas posições 3 e 6. O 3-glicuronídeo predomina quantitativamente e não é analgésico. Ao contrário dele, o metabólito **morfina-6-glicuronídeo** é mais analgésico do que a morfina. O surpreendente é que o 6-glicuronídeo é muito hidrofílico e, a rigor, nem atravessa a barreira hematoencefálica. Há indicações de que um polipeptídeo transportador de ânions no endotélio dos vasos cerebrais (► Fig. 27.10B) possibilita essa passagem. Após a administração de morfina, ao medir a concentração de morfina e do 6-glicuronídeo em uma unidade de volume do tecido cerebral, encontra-se mais morfina do que 6-glicuronídeo. Contudo, o efeito analgésico pode ser atribuído ao 6-glicuronídeo, pois ele não pode entrar nas células cerebrais devido à sua hidrofília e, assim, permanece no espaço extracelular. Ao contrário, a morfina entra nas células, que constituem o maior volume. Com isso, a concentração de morfina no líquido extracelular cai a valores muito baixos. O receptor opioide está situado na superfície das células nervosas e só pode ser acessado por fora. A morfina intracelular não encontra local para atuar e, portanto, é excluída como intermediária do efeito analgésico.

* Portaria nº 344 de 12/05/1998 da SNVS do MS e suas atualizações.

A. Opioides: modo de aplicação e biodisponibilidade



B. Aplicação e distribuição



C. Biotransformação da morfina

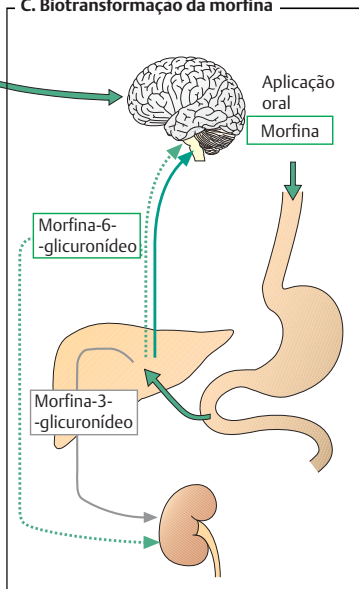


Figura 27.9

► **Opioides especiais. Antagonistas.** Alguns opioides merecem consideração adicional. A **naloxona** é um antagonista puro do receptor opioide, utilizado terapêuticamente como salva-vidas nas intoxicações com opioides. Quimicamente, esse antagonista diferencia-se pouco da morfina: em vez de uma metila, apresenta um radical $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ligado ao nitrogênio. A **naloxona** deve ser empregada por via parenteral devido à alta taxa de eliminação pré-sistêmica. A **naltrexona** é metabolicamente estável e administrada por via oral. A naltrexona pode ser utilizada como apoio no tratamento da síndrome de abstinência. A **metilnaltrexona** tem um quarto átomo de nitrogênio permanentemente positivo, devido a uma metilação. Ela pode ser utilizada em pacientes sob tratamento contra dor com opioides contra a constipação sem antagonizar o efeito analgésico do opioide: quando injetada, ela alcança o intestino por meio da corrente sanguínea, mas não consegue atravessar a barreira hematoencefálica devido à sua carga positiva.

► **Opioide agonista-antagonista.** A **nalbufina** é um antagonista no receptor do subtipo μ e agonista no subtipo κ . Não está incluída entre fármacos entorpecentes que requerem receita especial. A nalbufina é administrada por via injetável.

► **Agonistas opioides com ação reforçada por aminas biogênicas.** O **tramadol** não tem potencial de abuso, mas sua atividade analgésica também é menor do que a da morfina. O mecanismo do efeito analgésico é complexo e estende-se além da ação nos receptores opioides. O tramadol é um racemato.

O enantiômero (+) possui afinidade preferencial pelos receptores μ e é mais potente nesse aspecto do que o enantiômero (-). Além disso, os sistemas de transporte de captação neuronal de NE e 5-HT são inibidos com enantiosseletividade invertida. O efeito adverso mais relevante é o vômito (em cerca de 10% dos casos). Em muitos casos, porém, presta um bom efeito analgésico e não está sujeito às regras de prescrição de entorpecentes em alguns países. O **tapentadol** é semelhante ao tramadol, pois, junto com a ativação do receptor opioide, tem um efeito inibidor na captação neuronal, mas somente na de NE. O tapentadol requer prescrição especial.

► **Agonistas.** A **fentanila** tem uma relevância especial por ter elevada afinidade pelos receptores opioides. É cerca de 20 vezes mais potente do que a morfina. Devido à boa penetrabilidade, pode ser administrada por meio de um adesivo cutâneo. Com isso, mantém níveis séricos constantes e tem baixo potencial viciante. Os fármacos do tipo fentanila utilizados por via IV em cirurgias são a **alfentanila** e a **sulfentanila**. A **remifentanila** diferencia-se das outras citadas pela rápida clivagem éster. Um aumento acentuado da eficácia ocorre pela introdução de um pequeno substituinte (representado em vermelho na ► Fig. 27.9A), resultando na **carfentanila**, que apresenta uma potência 5 mil vezes maior do que a da morfina. A carfentanila pode ser borrifada como aerossol e inalada, atuando como anestésico e depressor do centro respiratório (nos Estados Unidos, é utilizada para tranquilização de grandes animais em medicina veterinária).

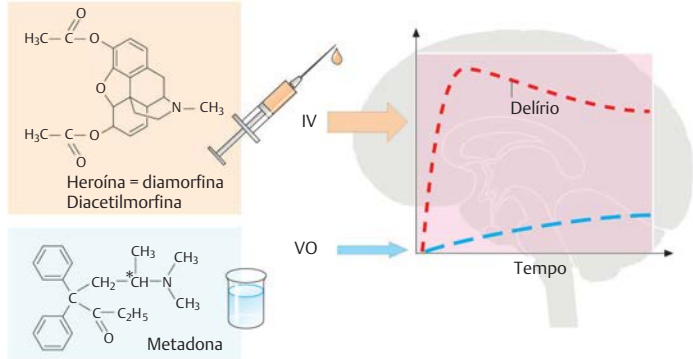
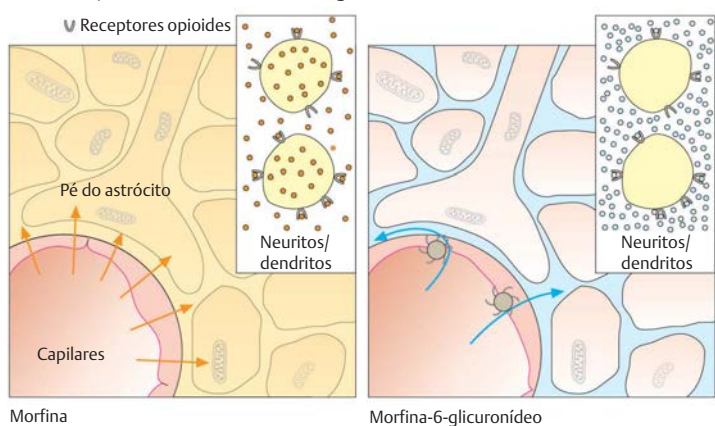
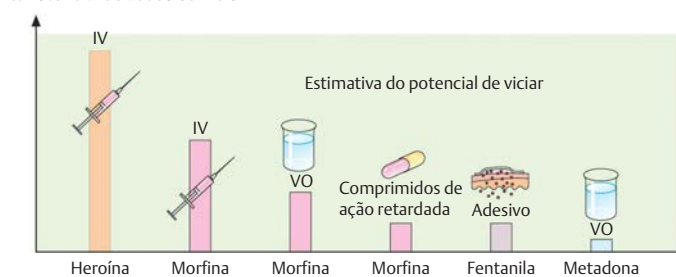
A. Aumento da concentração no cérebro com administração de heroína IV e metadona VO**B. Distribuição da morfina e da morfina-6-glicuronídeo no cérebro****C. Potencial de abuso ou vício**

Figura 27.10

Anestesia geral e anestésicos gerais

Na metade do século XIX, a anestesia foi introduzida na prática médica. Com isso, passou a ser possível realizar procedimentos dolorosos, pois a consciência e a percepção da dor podiam ser suprimidas reversivelmente. O “novo procedimento” representou um **grande avanço na medicina**.

A anestesia geral é um estado de inibição reversível da função do sistema nervoso induzido por fármacos, durante o qual podem ser realizados procedimentos cirúrgicos na ausência de consciência, de sensação de dor, de movimentos de defesa ou involuntários e de respostas reflexas autonômicas significativas (► Fig. 28.1A). A profundidade da anestesia necessária depende da intensidade do estímulo produtor de dor, ou seja, do grau de estimulação do sistema nociceptivo. Assim, o anestesiologista adapta, de forma dinâmica, o plano de anestesia para as demandas da situação cirúrgica. Originalmente, a anestesia era obtida com um fármaco anestésico (p. ex., éter dietílico, primeiro anestésico utilizado com o propósito de realizar um procedimento cirúrgico feito por W.T.G. Morton em 1846, em Boston). Para suprimir os reflexos de defesa, tal “monoanestesia” necessitava de uma dosagem elevada, além da necessária para provocar inconsciência, aumentando o risco de paralisia das funções vitais, como a função respiratória e a regulação da circulação (► Fig. 28.1B). Na anestesia moderna, emprega-se uma associação de fármacos para alcançar os objetivos da anestesia cirúrgica (**anestesia balanceada**). Esse procedimento reduz os riscos da anestesia. Na ► Figura 28.1C, estão listados exemplos de fármacos utilizados conjuntamente ou em sequência na anestesia balanceada. Em outra seção deste livro, são apresentados os relaxantes musculares, onde também se salienta que a “curarização” do paciente requer assistência

ventilatória. Entretanto, o uso de relaxantes musculares trouxe uma contribuição essencial para a redução do risco na anestesia moderna. A seguir, alguns métodos especiais de anestesia são considerados, antes da apresentação dos fármacos anestésicos.

A **neuroleptanalgesia** (droperidol + fentanila) ou **neuroleptanestesia** (+ óxido nítrico = gás hilarante) são obsoletas atualmente. As desvantagens são a insuficiente supressão da consciência e os distúrbios motores extrapiramidais.

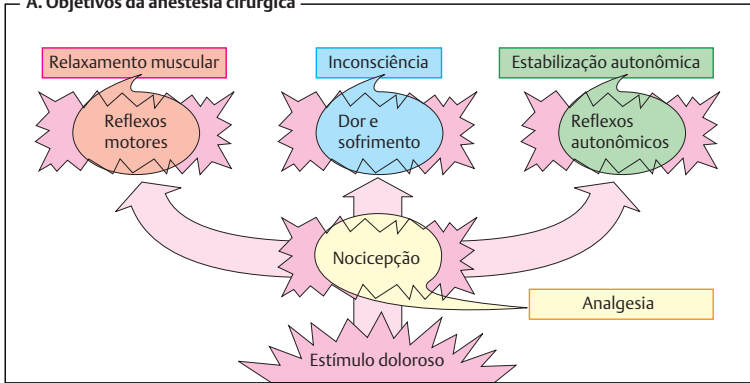
Na **anestesia regional** (anestesia espinal) com anestésico local (p. 204), a condução da dor é interrompida; como a consciência é preservada, esse procedimento não é uma anestesia geral.

De acordo com seu modo de aplicação, os **anestésicos gerais**, no sentido mais restrito, são divididos em inalatórios (gasosos, voláteis) e injetáveis.

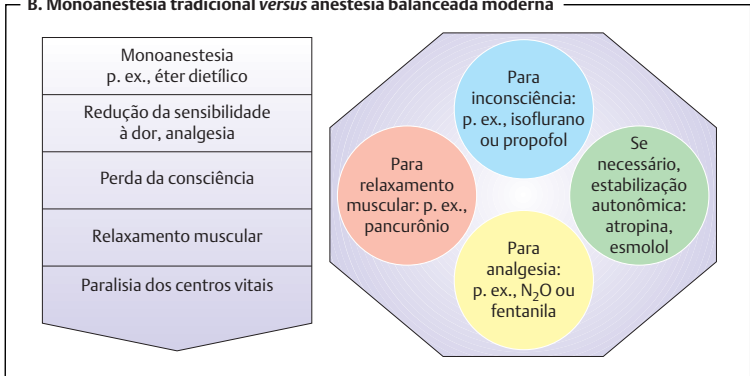
Os **anestésicos inalatórios** (p. 218) são administrados e eliminados, em maior ou menor parcela, por meio do ar respirado. Eles são especialmente úteis na manutenção da anestesia.

Os **anestésicos injetáveis** (p. 220) são frequentemente empregados para a indução. A injeção IV e o rápido estabelecimento da ação são mais agradáveis ao paciente do que a respiração de um gás anestésico. Em geral, o efeito dos anestésicos injetáveis dura poucos minutos. Sob sua ação podem ser executados procedimentos breves ou nos quais o paciente seja preparado e a anestesia inalatória (entubação) seja iniciada. A administração do anestésico volátil deve, então, ser titulada de modo a equilibrar a extinção do efeito do anestésico injetado. Para anestésias muito longas, cresce o uso dos anestésicos injetáveis (p. ex., propofol; anestesia intravenosa total – AIVT) em detrimento dos inalatórios.

A. Objetivos da anestesia cirúrgica



B. Monoanestesia tradicional versus anestesia balanceada moderna



C. Exemplo do curso de uma anestesia balanceada

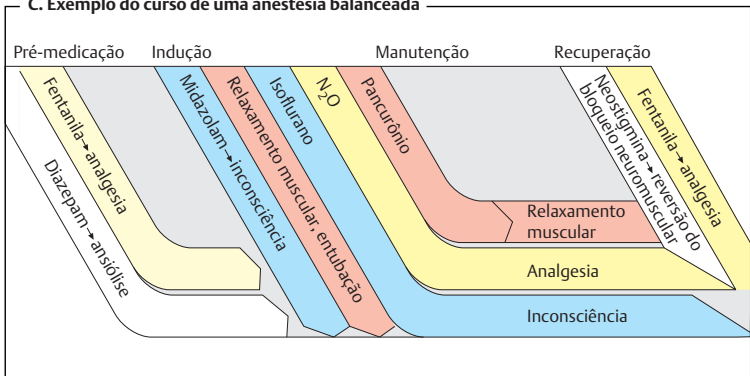


Figura 28.1

Anestésicos inalatórios

O mecanismo de ação dos anestésicos inalatórios não é conhecido em detalhes. Em princípio, a diversidade de estruturas químicas (gás nobre xenônio; hidrocarbonetos; hidrocarbonetos halogenados) com atividade anestésica parecia negar o envolvimento de locais de ação específicos. A correlação entre a potência anestésica e a lipofilicidade dos anestésicos (► Fig. 28.2A) apontava para uma entrada não específica no interior hidrofóbico do plasmalema, comprometendo a função neuronal. Entrementes, muitas evidências sugerem uma interação com domínios lipofílicos das proteínas da membrana; em particular, parecem importantes para a ação as proteínas de canais iônicos ativados por ligantes. Estudos experimentais favoreceram a ideia de que os anestésicos aumentam a eficácia dos receptores inibidores de GABA_A e glicina e que atenuam a resposta aos receptores excitatórios de glutamato.

A potência anestésica é expressa pelo **valor MAC** (do inglês *minimum alveolar concentration* [concentração alveolar mínima]) do anestésico, na qual 50% dos pacientes não demonstram reação a um estímulo doloroso definido (incisão da pele). Enquanto o óxido nitroso (N₂O) pouco lipofílico deve ser inalado em altas concentrações, concentrações muito menores são necessárias no caso de ser utilizado o halotano mais lipofílico.

As **velocidades** de estabelecimento e término da ação variam amplamente entre os diferentes anestésicos inalatórios e também dependem da sua lipofilicidade. No caso do óxido nitroso, a eliminação do organismo é rápida quando o paciente é ventilado novamente com ar puro. Devido à alta pressão parcial no sangue, a força motriz para a transferência do fármaco para o ar expirado é grande, e, como a absorção pelos tecidos é mínima, o organismo, então,

rapidamente se livra do óxido nitroso. O contrário disso ocorre com o halotano, cuja pressão parcial no sangue é baixa, enquanto a quantidade armazenada no organismo é alta, resultando em uma eliminação muito mais lenta.

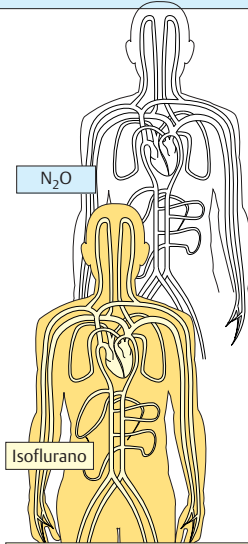
Administrado de forma isolada, o **óxido nitroso** (N₂O, “gás hilariante”) é incapaz de produzir uma anestesia com profundidade suficiente para cirurgia, mesmo quando utilizado a 80% do volume de ar inspirado (são necessários 20% de O₂). O N₂O possui boa eficácia analgésica quando utilizado com outros anestésicos. Como gás, o N₂O pode ser administrado prontamente e não é biotransformado, sendo eliminado totalmente com a expiração (► Fig. 28.2B).

Os hidrocarbonetos halogenados revelaram-se anestésicos inalatórios particularmente vantajosos. O primeiro foi o **halotano**, que revelou boas propriedades anestésicas (início e fim rápidos), mas também efeitos adversos preocupantes. Ele é biotransformado em metabólitos hepatotóxicos, que favorecem alterações da função hepática. Além disso, ele tem efeitos hipotensor e inotrópico negativo. O desenvolvimento de outros fármacos desse grupo que são amplamente estáveis metabolicamente foi um progresso. O **isoflurano** é um anestésico geral que se diferencia do halotano com vantagens: é um metil-etil-éter halogenado (F₃C–HCCl–O–HCF₂) quase metabolicamente estável, com início e fim de ação rápidos. Com a dosagem adequada, a função cardiocirculatória não é afetada. Dois análogos foram introduzidos: **desflurano** e **sevoflurano**, que possuem as propriedades positivas do isoflurano.

O halotano não é mais comercializado. Dois outros anestésicos gerais voláteis também foram retirados: metoxiflurano, devido à instabilidade metabólica, e o enflurano, por aumentar o risco de convulsões.

A. Lipofilicidade, potência e eliminação do N₂O e do halotano

Baixa potência
Requer pressão parcial elevada
Ligação aos tecidos relativamente baixa



Alta potência
Pressão parcial é baixa, mas suficiente
Ligação relativamente elevada nos tecidos

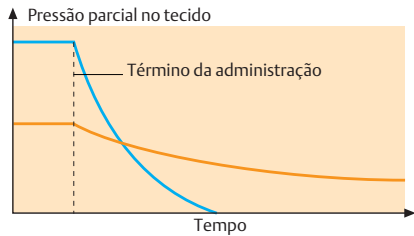
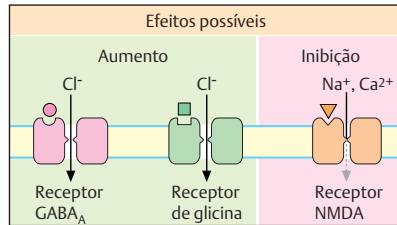
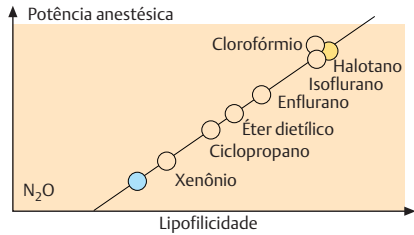
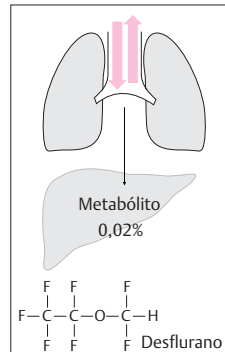
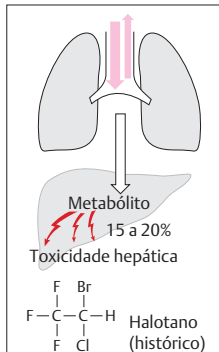
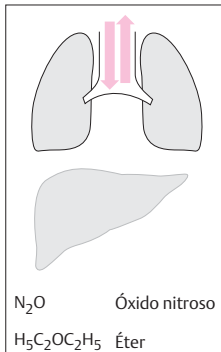
**B. Vias de eliminação de diferentes anestésicos voláteis**

Figura 28.2

Anestésicos injetáveis

São fármacos de diferentes classes químicas que suspendem a consciência quando administrados por via IV, podendo ser utilizados como anestésicos injetáveis (► Fig. 28.3A). À semelhança dos anestésicos inalatórios, a maior parte desses fármacos só afeta a consciência e não tem atividade analgésica (exceção: cetamina). O efeito parece ser devido à interação com os canais iônicos dependentes de ligante. Receptores neuronais excitatórios são bloqueados (receptor NMDA, ver adiante), enquanto a função de receptores depressores é estimulada alostericamente (p. ex., o receptor GABA_A, p.222; e para três fármacos em particular também o receptor de glicina).

A maioria dos anestésicos injetáveis caracteriza-se por possuir ação curta. A curta duração deve-se, em grande parte, à redistribuição: após a injeção IV, a concentração aumenta rapidamente no tecido cerebral, bem irrigado, e o efeito se estabelece. Com o passar do tempo, o fármaco se distribui de forma igual pelo organismo, isto é, a concentração aumenta na periferia, mas diminui no cérebro – redistribuição e cessação da anestesia (► Fig. 28.3A). Assim, o efeito diminui sem que o fármaco saia do organismo. Uma segunda injeção do mesmo fármaco encontrará os compartimentos corporais "pré-saturados", tornando difícil prever a intensidade do efeito. Somente o etomidato e o propofol podem ser administrados por infusão durante um período de tempo mais longo para manter o estado de inconsciência. Quando não é utilizado um anestésico inalatório complementar, o procedimento é chamado de *anestesia intravenosa total* (AIVT).

O *tiopental* e o *metoexital* pertencem aos barbitúricos e produzem perda de consciência, mas diminuem o limiar da dor e inibem o centro respiratório. Os barbitúricos são frequentemente utilizados para indução da anestesia.

A *cetamina* tem atividade analgésica que persiste por até 1 hora após a injeção, muito além do período de perda de consciência (de cerca de

15 minutos, somente). Ao despertar, o paciente pode passar por uma sensação de desconexão entre a realidade exterior e seu estado mental interior (*anestesia dissociativa*). Em geral, não há lembrança do período de recuperação, mas pacientes adultos, principalmente, queixam-se de pesadelos. Essas ocorrências podem ser evitadas com a administração de um benzodiazepínico (p. ex., midazolam). O efeito da cetamina sobre o SNC deve-se à interferência com o neurotransmissor excitatório glutamato. A cetamina bloqueia o poro catiônico, um canal iônico dependente de glutamato, denominado receptor NMDA (sigla de *N*-metil-*D*-aspartato, uma substância estranha ao organismo e que atua como agonista específico nesse receptor). A cetamina pode causar liberação de catecolaminas, resultando no aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial.

O *propofol* possui uma estrutura notavelmente simples que se assemelha à dos desinfeetantes fenóis. Como é insolúvel em água, é preparada uma emulsão injetável composta por óleo de soja, fosfatida e glicerol. O efeito instala-se e desaparece rapidamente, de modo muito agradável ao paciente. A intensidade do efeito pode ser bem controlada durante a administração prolongada. As reações adversas possíveis incluem hipotensão e depressão respiratória.

O efeito anestésico do (+)-*etomidato* desaparece em poucos minutos em virtude da sua redistribuição. O etomidato pode provocar movimentos mioclônicos que podem ser prevenidos pela pré-medicação com um benzodiazepínico ou opioide. Como provoca poucos distúrbios vegetativos, o etomidato é apropriado para anestesia combinada. O etomidato inibe a síntese do cortisol em doses subanestésicas, podendo ser útil no tratamento de longa duração da superatividade corticossuprarrenal (doença de Cushing).

O *midazolam* é um benzodiazepínico que é biotransformado rapidamente (p. 224) e é empregado na indução da anestesia.

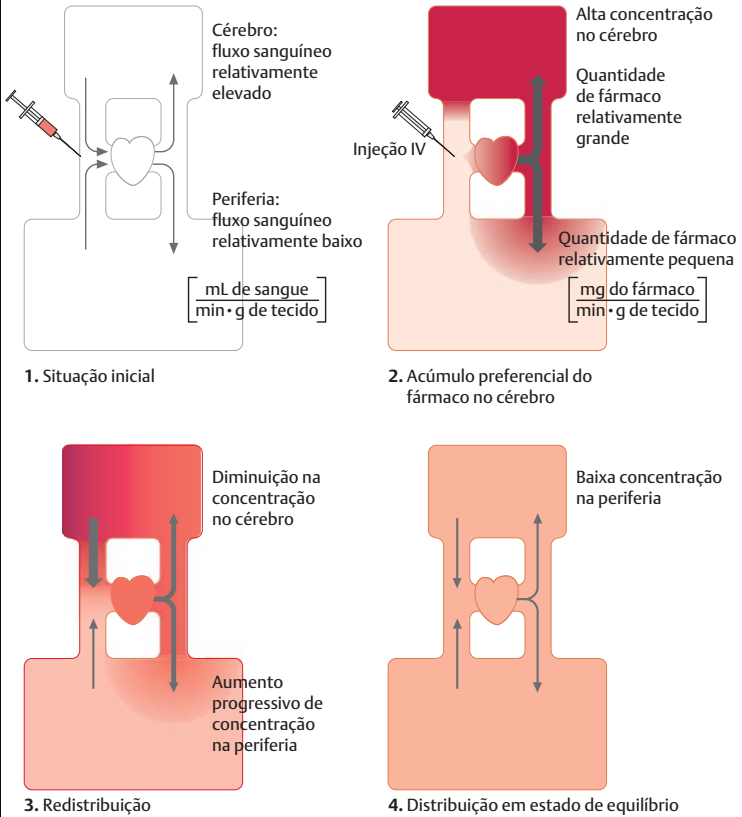
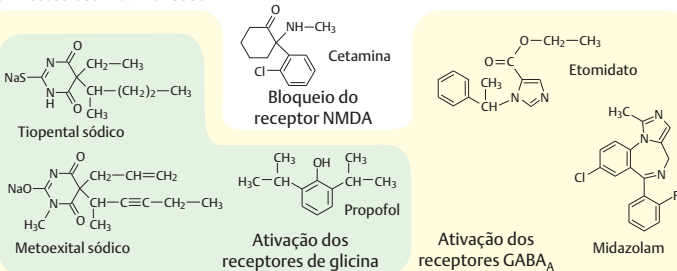
A. Término do efeito do fármaco em virtude da redistribuição**B. Anestésicos intravenosos**

Figura 28.3

Benzodiazepinas

Para manter uma atividade equilibrada, o SNC requer mecanismos excitatórios e inibidores. Os neurônios inibidores medulares e cerebrais utilizam principalmente o ácido γ -aminobutírico (GABA) como substância transmissora, a qual diminui a excitabilidade das células-alvo por meio dos **receptores GABA**. O efeito desencadeado pela ligação do GABA aos receptores GABA_A promove a abertura do canal iônico ao cloreto, o que produz hiperpolarização neuronal e, assim, diminui a excitabilidade da célula-alvo. O receptor, constituído de cinco subunidades, tem um local de ligação com alta afinidade pelas benzodiazepinas, além do local de ligação do GABA. Assim, a ligação da benzodiazepina aumenta alostericamente a ligação e a ação do GABA. O diazepam é a benzodiazepina protótipo. As denominadas **substâncias Z**, como, por exemplo, o zolpidem, apresentam o mesmo efeito, mas possuem estrutura diferente. Elas servem somente como *hipnóticos* e são apresentadas na respectiva seção (p. 344). Os barbitúricos também possuem um local de ligação alostérico na proteína do canal de Cl⁻; sob sua influência, prolonga-se o tempo de abertura do canal causado pelo GABA.

As **benzodiazepinas** apresentam um amplo espectro de atividade – têm efeito sedativo, indutor do sono, ansiolítico, miorrelaxante e anticonvulsivante – e podem ser utilizadas para indução da anestesia. É particularmente importante, portanto, que dosagens terapêuticas de benzodiazepinas não interferem no centro respiratório nem na regulação da pressão arterial, resultando em amplo índice terapêutico. Suicídio com benzodiazepinas é quase impossível (ao contrário dos barbitúricos). Devido a essas propriedades favoráveis, as benzodiazepinas são úteis para uma série de indicações. Dosagens baixas acalmam o paciente agitado ou intranquilo e diminuem a ansiedade, mas não resolvem nenhum problema. Um uso muito difundido das benzodiazepinas é como sonífero.

São preferidos os representantes que são eliminados completamente durante a noite (compostos tetracíclicos como brotizolam e alprazolam). Para o tratamento ansiolítico de longa duração, são escolhidos compostos eliminados lentamente e que assegurem níveis séricos constantes (p. ex., diazepam).

Nas reações psicossomáticas, as benzodiazepinas exercem um efeito **desacoplador psicovegetativo**. São de grande valor nas doenças hiperagudas como infarto do miocárdio (p. 328) ou acidentes graves. Uma indicação para uso parenteral é o estado epilético (p. 336), mas as benzodiazepinas podem ser utilizadas também em várias formas de epilepsia em tratamento de longa duração e, se necessário, em associação com outros anticonvulsivantes. Por fim, as benzodiazepinas de eliminação rápida são apropriadas para a indução IV da anestesia.

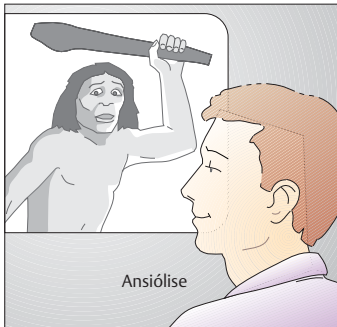
O uso prolongado das benzodiazepinas pode levar a uma eventual alteração de personalidade caracterizada por perda do afeto. Os indivíduos afetados se comportam com indiferença e deixam de reagir adequadamente. Quaisquer atividades que requeiram atenção e reações rápidas, não apenas dirigir automóveis, não devem ser realizadas durante o uso de benzodiazepinas.

Antagonistas das benzodiazepinas

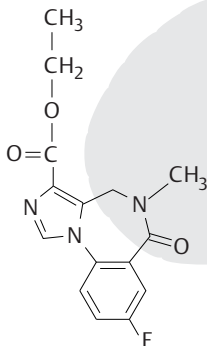
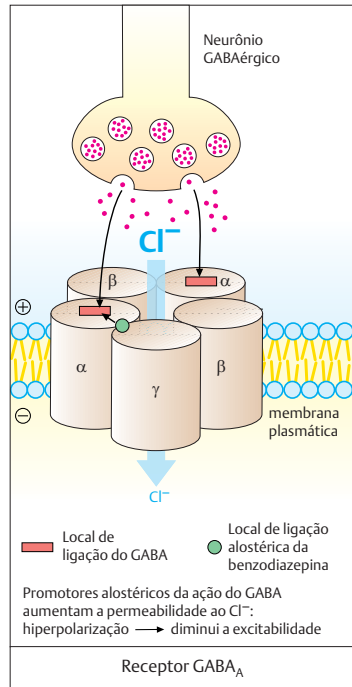
O **flumazenil** liga-se com alta afinidade ao receptor benzodiazepínico, mas carece de atividade agonista. Em consequência, o receptor é ocupado e indisponibilizado para ligação com agonistas benzodiazepínicos. O flumazenil é um antagonista específico e é utilizado com sucesso para reverter a toxicidade das benzodiazepinas ou interromper sua ação. A administração de flumazenil em pacientes dependentes de benzodiazepínicos causa sintomas de abstinência.

O flumazenil é eliminado relativamente rápido com $t_{1/2}$ de cerca de 1 hora. Por isso, a dose necessária de 0,2 a 1,0 mg IV deve ser repetida várias vezes quando a intoxicação se deve a benzodiazepinas de longa duração.

A. Ação das benzodiazepinas



Mais os efeitos anticonvulsivo,
sedativo e relaxante muscular



Flumazenil
Antagonista de benzodiazepina

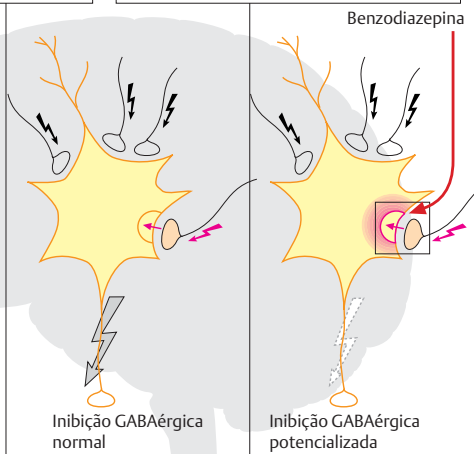


Figura 28.4

Farmacocinética das benzodiazepinas

Uma via metabólica típica das benzodiazepinas é apresentada na ► Figura 28.5A para o diazepam: primeiramente, é removido o grupo metila do átomo de nitrogênio da posição 1 com subsequente (ou concomitante) hidroxilação do carbono na posição 3. Assim surge o oxazepam. Esses **metabólitos** transitórios são **biologicamente ativos**. O fármaco é inativado somente depois da conjugação ao ácido glicurônico no grupo hidroxila (posição 3), e, como molécula hidrofílica, ele é facilmente excretado por via renal. A degradação metabólica do desmetildiazepam (nordiazepam) é a etapa mais lenta. Essa sequência de metabólitos é seguida também por outras benzodiazepinas que podem ser consideradas precursoras do desmetildiazepam, como, por exemplo, prazepam e clordiazepóxido (a primeira benzodiazepina = Librium®). Um padrão metabólico similar é visto nas benzodiazepinas nas quais o átomo de cloro no anel benzol é substituído por um grupo $-\text{NO}_2$ e o substituinte fenil no carbono 5 tem um átomo de flúor (p. ex., flunitrazepam). Com exceção do oxazepam, todas essas benzodiazepinas são de longa ação. O oxazepam representa as benzodiazepinas que são **inativadas em uma única etapa metabólica**; apesar disso, sua meia-vida ainda é longa (8 ± 2 horas). Apenas a introdução de um segundo anel contendo nitrogênio e um grupo metila (► Fig. 28.5A), que pode ser rapidamente hidroxilado, produz fármacos com meia-vida mais curta. A esse grupo de benzodiazepinas tetracíclicas pertencem o midazolam, o brotizolam e o triazolam. Os dois últimos são utilizados como hipnóticos, enquanto o midazolam, por via IV, é empregado na indução da anestesia.

Outra possível via de obter compostos com duração de ação intermediária é a substituição do átomo de cloro do diazepam por um grupo NO_2 (rapidamente reduzido a um grupo amina com acetilação imediata) ou por um átomo de bromo (que atrai a clivagem do anel no organis-

mo). Nesses casos, a inativação biológica também consiste em uma **reação de única etapa**.

► **Potencial de dependência.** O uso regular prolongado das benzodiazepinas pode levar à dependência física em casos isolados. Esse problema é menos óbvio quando comparado a outros fármacos causadores de dependência, considerando que a longa ação das benzodiazepinas comercializadas retarda o aparecimento dos sintomas de abstinência (que são o critério decisivo para definir a dependência). Os sinais manifestados incluem intranquilidade, irritabilidade, nervosismo, ansiedade e, após abuso de dosagens elevadas, convulsões. Esses sintomas são difíceis de diferenciar daqueles para os quais o uso das benzodiazepinas é indicado. A administração de um antagonista de benzodiazepina provoca os sinais de abstinência abruptamente. Há referências de que as benzodiazepinas com uma meia-vida de eliminação intermediária apresentem maior potencial de dependência.

Na tabela da ► Fig. 28.5B, são apresentados os valores de $t_{1/2}$ de eliminação de algumas benzodiazepinas. Nesse grupo de medicamentos, é difícil correlacionar a estrutura química, a meia-vida e a duração do efeito farmacológico. Os valores de $t_{1/2}$ de eliminação não conferem, em geral, com o tempo de atuação. Provavelmente essa constatação terapêutica é decorrente do fato de que as curvas concentração-efeito não dependem da concentração de uma forma simples, mas, por exemplo, são “sem efeito” na faixa mais baixa de concentração. Além disso, a **prontidão de reação** do órgão-alvo pode se alterar em pouco tempo. Por exemplo: uma determinada dosagem de um hipnótico administrada à noite atua em um cérebro “predispósito” a dormir. A mesma dosagem administrada pela manhã, após um sono longo e revigorante, é isenta de efeito. Portanto, as informações sobre os valores de $t_{1/2}$ ou do tempo de atuação das benzodiazepinas servem somente como referência.

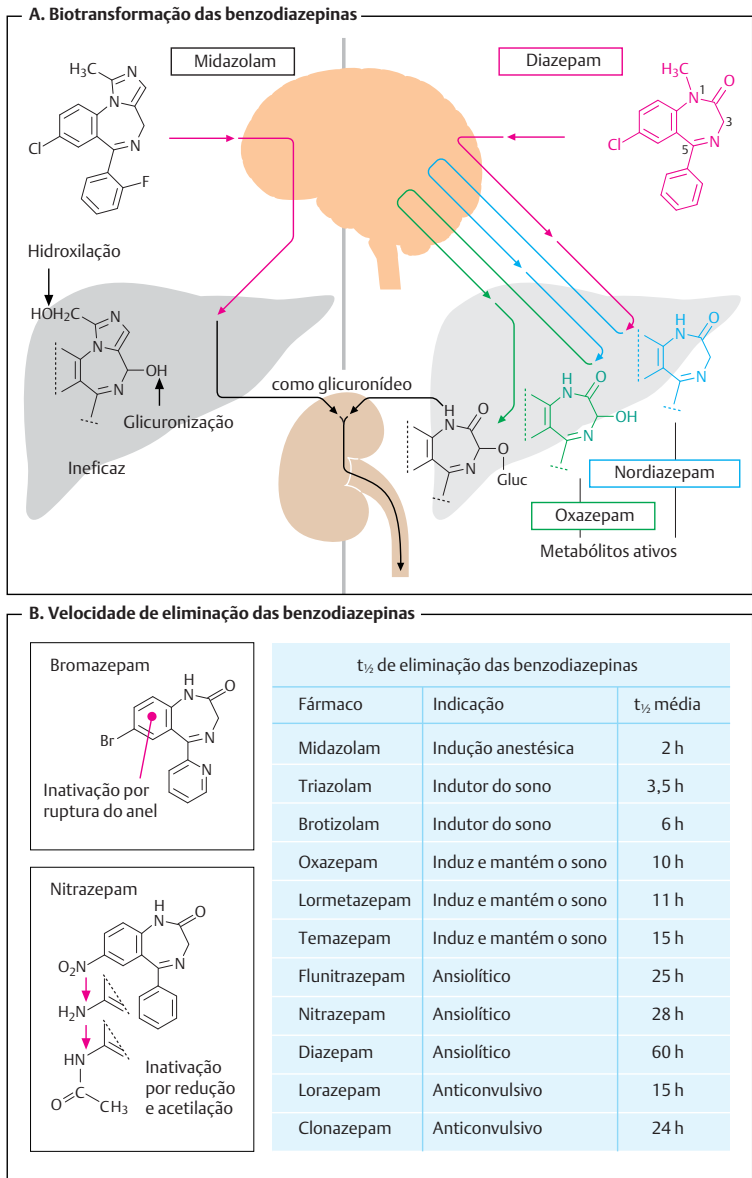


Figura 28.5

Tratamento da depressão

O termo “depressão” é utilizado para uma série de estados de desânimo que são classificados de moderado a grave. Os tipos mais importantes são:

- Depressão endógena, variando da forma grave (depressão principal, maior) a casos leves (depressão menor);
- Distímia (depressão neurótica);
- Depressão reativa (excessiva) como reação a insultos psíquicos ou doenças somáticas.

A depressão endógena em geral tem um curso fásico com intervalos de humor normal. Quando ocorre alternância entre estados depressivos e episódios de mania, fala-se em doença bipolar; do contrário, fala-se em depressão unipolar. Independentemente da melancolia e da angústia, o comportamento do doente durante a depressão pode ser: muito deprimido, medroso, agitado, culposos, com risco de suicídio, etc. Com frequência, os estados depressivos estão associados a sintomas somáticos: os pacientes projetam seu aborrecimento em aflições físicas. Como consequência, vários pacientes depressivos inicialmente consultam o clínico geral ou a emergência.

Para o tratamento das depressões, está disponível um grupo independente de fármacos: os **antidepressivos**, também denominados **timolépticos**.

O tratamento farmacológico da depressão é uma tarefa difícil. Primeiro, é preciso determinar de que tipo de depressão se trata. Por exemplo, para a depressão neurótica, a psicoterapia intensa pode ser suficiente. Em uma depressão reativa, cabe estabelecer o elo causal. Em ambos os casos, o uso temporário de antidepressivos pode ser necessário. A verdadeira indicação de antidepressivos é para a depressão endógena. Contudo, mesmo nessa psicose endógena, é muito difícil avaliar a eficácia dessa classe de fármacos. A principal razão é a completa falta de modelos animais análogos à depressão humana. A eficácia dos fármacos não pode ser testada em experimentos em animais. Além disso, a depressão é de natureza periódica: sempre ocorrem remissões espontâneas. Em vários

casos, a assistência psíquica intensiva melhora a condição do paciente. Conforme estimativas, um terço do sucesso terapêutico na depressão moderadamente grave pode ser atribuído a um efeito placebo; um terço, a apoio intensivo; e o terço restante, ao uso dos antidepressivos. Na depressão grave, o tratamento farmacológico pode obter resultados um pouco mais favoráveis. Como a comprovação objetiva do sucesso terapêutico é muito difícil, não surpreende que nenhum antidepressivo se mostre superior aos demais. Como regra geral, podem ser utilizados: compostos tricíclicos (e venlafaxina) para a depressão grave e inibidores seletivos da captação da serotonina (ISCSs) para os casos leves a moderados. Não há evidências científicas convincentes favoráveis ao fitoterápico “alternativo” erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), embora suas interações farmacológicas sejam conhecidas.

É um erro terapêutico grave administrar fármacos estimulantes como a anfetamina em pacientes deprimidos com inibição psicomotora (► Fig. 28.6A). A consequência resultante poderia ser o suicídio.

O efeito favorável dos antidepressivos se manifesta após uma longa latência. Dependendo do antidepressivo, passam-se dias ou até mesmo 1 a 3 semanas antes de melhoras objetivas ou subjetivas serem observadas (► Fig. 28.6A). Em contrapartida, os efeitos somáticos são imediatamente evidentes; especificamente, a interferência com os sistemas de transmissão neuronal (NE, 5-HT, ACh, histamina, DA). A captação da 5-HT, NE ou ambas é bloqueada (o que aumenta sua concentração na fenda sináptica) e/ou os receptores são bloqueados (exemplo na ► Fig. 28.6A). Esses efeitos, que também podem ser demonstrados em experimentos em animais, são a causa dos efeitos adversos agudos. Permanece incerta a importância desses fenômenos para o efeito antidepressivo. Presume-se que a adaptação do sistema receptor às concentrações alteradas – isto é, à ação dos neurotransmissores – desempenhe um papel. O mecanismo de ação dos antidepressivos ainda não está elucidado.

A. Efeito dos antidepressivos

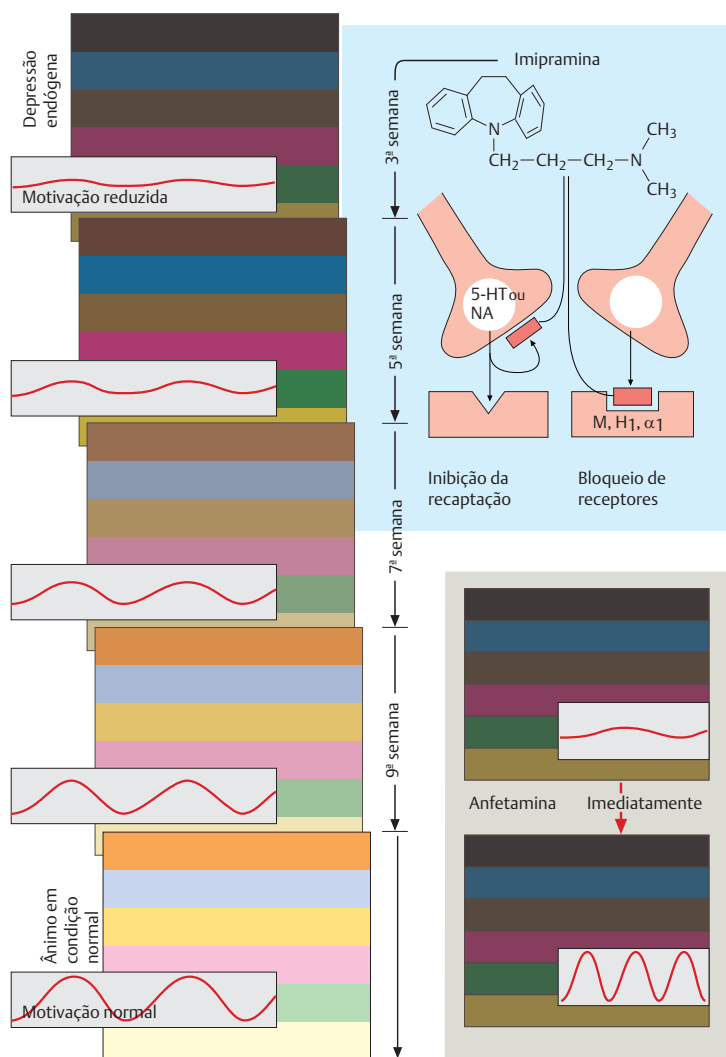


Figura 28.6

Os antidepressivos são classificados em três grupos:

► **1. Antidepressivos tricíclicos (ADTs,**

► Fig. 28.7A). Os ADTs, como **imipramina**, **desipramina**, **amitriptilina** e vários fármacos análogos, possuem um sistema anelar hidrofóbico. O anel central de sete componentes causa uma dobradura e cria um ângulo no plano do anel (note a diferença com o anel dos neurolépticos, que é plano). Essa parte da molécula também pode ser tetracíclica (p. ex., maprotilina). O sistema anelar tem uma cadeia lateral com uma amina secundária ou terciária que pode ser protonada, dependendo do seu pK_a . Com isso, esses fármacos têm caráter anfifílico, permitindo a inserção na membrana lipídica e o acúmulo nas estruturas celulares. A estrutura básica dos antidepressivos tricíclicos também explica sua afinidade pelos receptores e mecanismos de transporte de transmissores. O bloqueio de receptores é a principal causa dos efeitos adversos nesse grupo de fármacos, que incluem: taquicardia, inibição das secreções glandulares (boca seca), constipação, dificuldade de micção, visão sem nitidez e hipotensão ortostática (► Fig. 28.7A). Uma ação sedativa pode ser útil, como a que ocorre com o uso da amitriptilina e que pode ser devida ao bloqueio do receptor H_1 da histamina. Esses efeitos adversos ocorrem sem latência e são constatados tanto em animais experimentais quanto em pessoas psicologicamente saudáveis. Em contrapartida, o efeito de “melhora do humor” ou euforizante não ocorre em pacientes saudáveis.

► **2. Inibidores seletivos da captação da serotonina (ISCSs).** Esses fármacos (p. ex., fluoxetina) também possuem um átomo de nitrogênio protonável, mas, em vez de um grande sistema anelar, eles têm uma molécula aromática simples, além de caráter anfifílico. Como sua afinidade por receptores é bem menor (não bloqueiam os receptores de ACh ou NE), os efeitos adversos agudos são menos acentuados

do que os dos antidepressivos tricíclicos. O bloqueio da captação da **fluoxetina** limita-se à 5-HT. A potência antidepressiva é igual ou ligeiramente inferior à dos tricíclicos. A fluoxetina tem longa duração de ação e é eliminada junto com um metabólito ativo com uma meia-vida de vários dias.

Pertencem ao grupo dos ISCSs vários outros fármacos, como o **citalopram**, a **sertralina**, a **paroxetina** e alguns outros. São indicados para alterações do humor e depressões medianamente graves. A gravidade e frequência dos efeitos adversos são menores do que com os antidepressivos tricíclicos.

A **venlafaxina** atua como inibidor seletivo da recaptação da serotonina e da norepinefrina (ISRSN). Sua eficácia é similar à dos antidepressivos tricíclicos, mas os efeitos adversos vegetativos são menos disseminados. A **reboxetina** inibe seletivamente a captação de NE (ISCNE) em várias regiões cerebrais. As indicações são depressões graves nas quais se deseja um aumento das iniciativas e também estimulação do humor.

O **opipramol** tem uma ação bastante fraca e só é indicado nos distúrbios de “medo generalizado e distúrbios somatoformes”. Apesar disso, ou talvez precisamente por essa indicação imprecisa, esse fármaco é um dos psicofármacos mais prescritos na Alemanha.

► **3. Diversos.** A **tianeptina** não tem indicação clara quanto ao mecanismo de ação, mas foi introduzida na Alemanha recentemente. Como um **agonista de receptor de melatonina** contra depressão endógena, foi introduzida recentemente a **agomelatina**. Além de ativar os receptores MT1 e MT2, ela bloqueia os receptores de 5-HT do tipo 5-HT_{2C}.

Em depressões muito graves, pode, às vezes, ser vantajoso estimular a motivação. Para essa finalidade, é utilizado o inibidor de monomina-oxidase A **moclobemida**, que aumenta a concentração de aminas biogênicas no SNC. Deve-se atentar para o risco de tentativas de suicídio nesses pacientes.

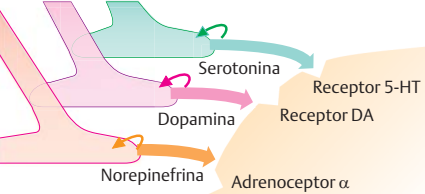
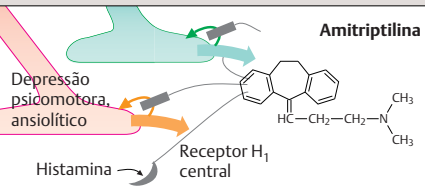
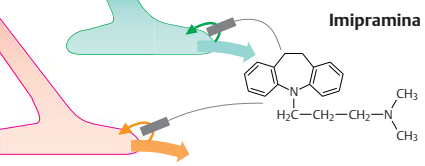
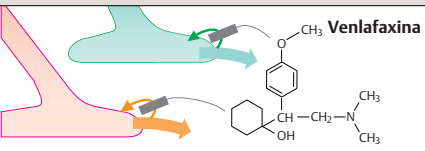
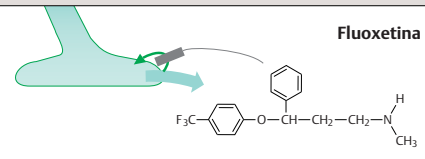
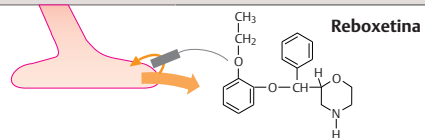
A. Diferenciação entre antidepressivos		Indicação	Efeitos adversos
			
Antidepressivos tricíclicos			
 <p>Amitriptilina</p> <chem>CN(C)CCc1ccc2c(c1)c(c3ccccc23)C=C</chem> <p>Depressão psicomotora, ansiolítico</p> <p>Histamina</p> <p>Receptor H₁ central</p>		Ansiedade, agitação, medo <p>Depressão endógena acentuada</p>	Efeitos parassimpaticolíticos: <p>p. ex., taquicardia, boca seca, constipação, dificuldade de micção</p> <p>Cautela: glaucoma de ângulo estreito</p>
 <p>Imipramina</p> <chem>CN(C)CCc1ccc2c(c1)c(c3ccccc23)N</chem> <p>Ânimo normal</p> <p>Depressão endógena acentuada</p>		Ânimo normal	Bloqueio α ₁ : hipotensão ortostática
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da norepinefrina (ISRNs)			
 <p>Venlafaxina</p> <chem>CN(C)CC(O)(C1=CC=CC=C1OC2=CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3</chem> <p>Falta de ânimo</p> <p>Depressão quando o antidepressivo tricíclico não atua ou não é tolerado</p>		Falta de ânimo	Em dosagens elevadas, cardiodepressão
Inibidores seletivos da captação da serotonina (ISCSs)			
 <p>Fluoxetina</p> <chem>CN(C)CCc1ccc(cc1)Oc2ccc(cc2)C(F)(F)F</chem> <p>Falta de ânimo</p> <p>Depressões leves, desânimo, medo sintomático</p>		Falta de ânimo	Nervosismo, distúrbios do sono, perda do apetite, emagrecimento
Inibidores seletivos da captação de norepinefrina (ISCNs)			
 <p>Reboxetina</p> <chem>CN1CCOCC1Cc2ccc(cc2)Oc3ccc(cc3)C(C)C</chem> <p>Depressão acentuada quando se deseja aumentar o ânimo</p>		Depressão acentuada quando se deseja aumentar o ânimo	Distúrbios vegetativos (insônia, dificuldade de micção, distúrbios cardiovasculares)

Figura 28.7

Tratamento farmacológico da mania

Uma fase maníaca é caracterizada por disposição exagerada, fuga de ideias e aumento patológico do ímpeto psicomotor. Isso está ilustrado simbolicamente na ► Figura 28.8A pelo quadro colorido com estrutura dilacerada e cores agressivas. Os pacientes se superestimam, estão continuamente ativos e mostram incoerência progressiva de pensamentos, além de atuarem de forma irresponsável (financeiramente, sexualmente, etc.).

Fármacos contra condições maníacas

Lítio. O lítio é o mais leve dos átomos metálicos alcalinos (► Fig. 28.8A), entre os quais o sódio e o potássio têm grande significado para o organismo. Os íons lítio (Li^+) distribuem-se de forma quase uniforme nos líquidos extracelular e intracelular, gerando, assim, um gradiente de concentração muito pequeno através da membrana celular. Os íons lítio não são transportados pelas Na^+/K^+ -ATPases. Os íons lítio intracelulares interferem nos mecanismos de transdução. Por exemplo, eles diminuem a hidrólise do inositol fosfato, o que reduz a sensibilidade das células nervosas ao neurotransmissor. O metabolismo das aminas biogênicas também é alterado pelo Li^+ . Esses e outros achados bioquímicos, observados após a administração de lítio, não explicam o efeito terapêutico desse fármaco “simples”, particularmente porque o distúrbio somático subjacente à mania permanece desconhecido. Como ocorre na depressão endógena, é presumido que na mania surgiram desequilíbrios entre diferentes sistemas neurotransmissores. Deve-se mencionar que os íons lítio não exercem efeitos psicotrópicos em humanos saudáveis, embora provoquem efeitos adversos típicos.

► Indicações para o tratamento com lítio

1. Tratamento agudo da fase maníaca; a resposta terapêutica só se desenvolve após vários dias (► Fig. 28.8A).
2. Administração prolongada (6 a 12 meses até se estabelecer o efeito pleno) para a profilaxia dos episódios de mania, mas também da

fase depressiva no caso de doença bipolar (► Fig. 28.8A).

3. Tratamento auxiliar nas depressões graves resistentes a tratamento.

O tratamento da mania aguda com lítio é difícil em virtude da estreita **margem de segurança** e de o paciente tratado ter deficiência cognitiva. A concentração sérica de lítio pela manhã deve estar entre 0,8 e 1,2 mM (níveis sanguíneos controlados). Para prevenir recaídas, são necessários níveis ligeiramente inferiores a 0,5 a 0,8 mM. Nas concentrações acima de 1,2 a 1,5 mM, começam a aparecer efeitos adversos. Como primeiro sinal de intoxicação, aparece um tremor fino. Se os níveis séricos aumentam mais, surgem dificuldades de concentração, cansaço, distúrbios renais (poliúria, diabetes insípido), diarreia, distúrbios eletrolíticos com edemas e/ou hipotireose. Nos casos mais graves de intoxicação, podem ocorrer convulsões e o paciente entrar em estado de coma. Durante o tratamento com lítio, as flutuações no nível sanguíneo são frequentes, já que as alterações na ingestão diária de NaCl ou perda de líquidos (diarreia, diuréticos) podem alterar significativamente a eliminação renal de lítio. O tratamento com lítio, portanto, requer empenho especial por parte do médico e cooperação por parte do paciente e de seus familiares.

O **distúrbio bipolar** consiste em uma alternância entre fases depressivas e períodos de mania. O quadro pode ser aliviado ou suprimido com administração crônica de inibidores da captação de DA ou 5-HT, que são estabilizadores do humor (p. ex., olanzapina) ou antiepilépticos (como ácido valproico, carbamazepina e lamotrigina). Se apesar desse tratamento de longa duração ocorrer uma fase depressiva, deve ser administrado um antidepressivo adicional, sem ação estimulante (possivelmente devido ao reforço de um período de mania que pode seguir-se à depressão). Se ocorre fase maníaca apesar do tratamento basal, é indicado o tratamento com lítio.

A asenapina, um neuroléptico, pode ser administrada por via sublingual na mania.

A. Efeito dos sais de lítio na mania

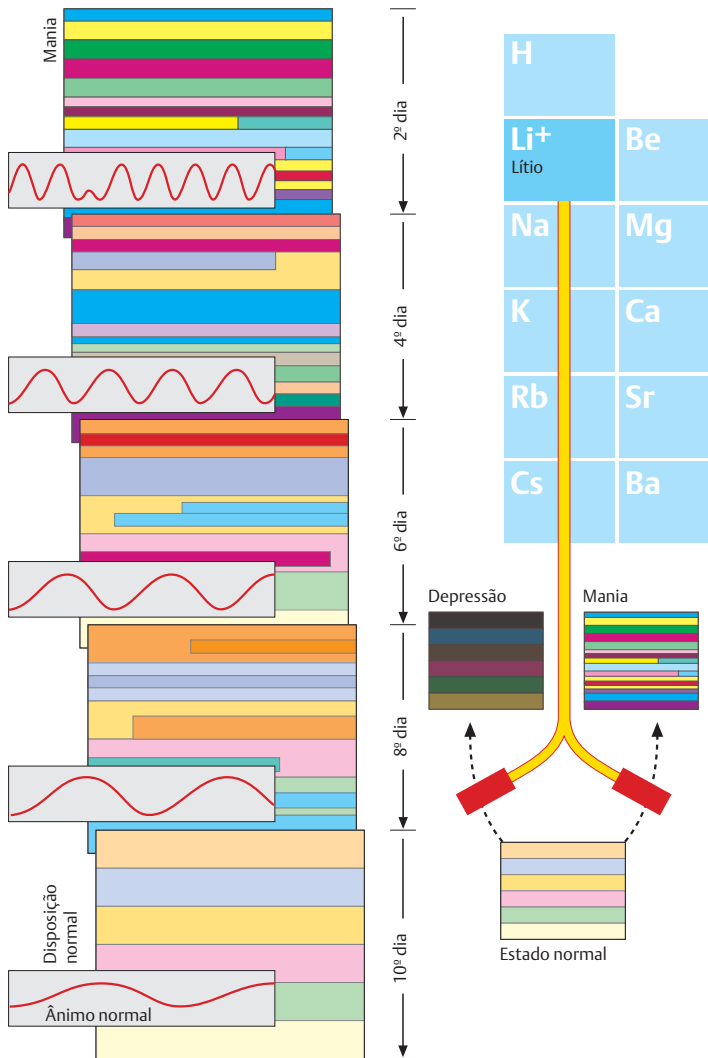


Figura 28.8

Tratamento farmacológico da esquizofrenia

A esquizofrenia é uma psicose endógena de caráter episódico. Na maioria dos casos, sua recuperação é incompleta (efeitos residuais, cura incompleta). As diferentes formas de doença esquizofrênica (hebefrenia, catatonia, paranoia e forma simples) não serão consideradas aqui. Para o tratamento, é importante distinguir os dois grupos de sintomas:

- Sinais positivos, como ilusões, alucinações, distúrbios de pensamentos e
- Sinais negativos, como isolamento social, indiferença afetiva e anedonia,

já que os dois complexos de sintomas respondem diferentemente aos antipsicóticos.

Neurolépticos

Após iniciar o tratamento com um neuroléptico em episódios psicóticos, o efeito antipsicótico só se manifesta após um período de latência. Agudamente, observa-se diminuição psicomotora com ansiedade e distanciamento. As ideias paranoides atormentadoras e as alucinações perdem sua importância subjetiva (► Fig. 28.9A, atenuação das cores fortes). Inicialmente, contudo, o processo psicótico persiste, mas diminui de forma gradual no decorrer de algumas semanas.

A normalização completa geralmente não é alcançada. Mesmo que a “cura” não seja alcançada, essas mudanças descritas já significam êxito, pois (a) o paciente obtém alívio do tormento das mudanças psicóticas de personalidade; (b) os cuidados com o paciente são facilitados; e (c) o retorno para o ambiente de convivência familiar é acelerado. Para o tratamento, dispõe-se de diferentes classes de fármacos: fenotiazínicos, butirofenonas e neurolépticos atípicos.

As **fenotiazinas** foram desenvolvidas a partir do anti-histamínico H_1 prometazina: o protótipo, clorpromazina (que não é mais comercializado), e seus derivados, como flufenazina, levomepromazina, perazina, perfenazina, propitendil e tioridazina, têm sistema anelar trícíclico plano e uma cadeia lateral contendo um átomo de nitrogênio protonável. As fenotiazinas têm afinidade por vários receptores e exercem ações antagonistas correspondentes.

Para o efeito antipsicótico, parece importante o bloqueio do receptor da DA, em particular no sistema pré-frontal mesolímbico. A latência para o efeito antipsicótico sugere que a resposta terapêutica envolve processos adaptativos induzidos pelo bloqueio do receptor. Além da afinidade pelos receptores D_2 da DA, os neurolépticos também exibem variadas afinidades por outros receptores, incluindo receptores ACh-M, adrenoceptores α_1 , histamina H_1 e 5-HT, cuja ocupação resulta em bloqueio (efeito antagonista) e contribui para os efeitos adversos. Existem diferenças consideráveis no mosaico de afinidades entre os neurolépticos “clássicos” (derivados fenotiazínicos e butirofenônicos) e os novos fármacos atípicos (p. 234), nos quais predomina a afinidade pelos receptores 5-HT.

Os neurolépticos não têm atividade anticonvulsivante.

O uso crônico dos neurolépticos pode, ainda que raramente, causar *lesão hepática* com coléstatase. Um efeito adverso muito raro, mas drástico, é a *síndrome neuroléptica maligna* (rigidez muscular esquelética, hipertermia e estupor), que tem desfecho fatal na ausência de contramedidas energéticas (incluindo o tratamento com dantroleno).

Com outras fenotiazinas (p. ex., flufenazina com cadeia lateral piperazina), o antagonismo em outros receptores diminui em comparação ao bloqueio dos receptores D_2 da DA. Na ► Figura 28.10B, a afinidade de cada fármaco para o receptor D_2 é definida como ++ e, assim, ilustra-se o quanto difere a afinidade relativa de cada um para os demais receptores.

Depois das fenotiazinas, foram introduzidas as **butirofenonas** (protótipo: **haloperidol**). Com esses fármacos, o bloqueio do receptor D_2 predomina inteiramente (► Fig. 28.10B). Efeitos adversos antimuscarínicos e antiadrenérgicos são atenuados. O distúrbio motor “extrapiramidal” que resulta do bloqueio do receptor D_2 na região nigroestriatal, contudo, é preservado e constitui a reação adversa clínica mais importante que, com frequência, limita o tratamento.

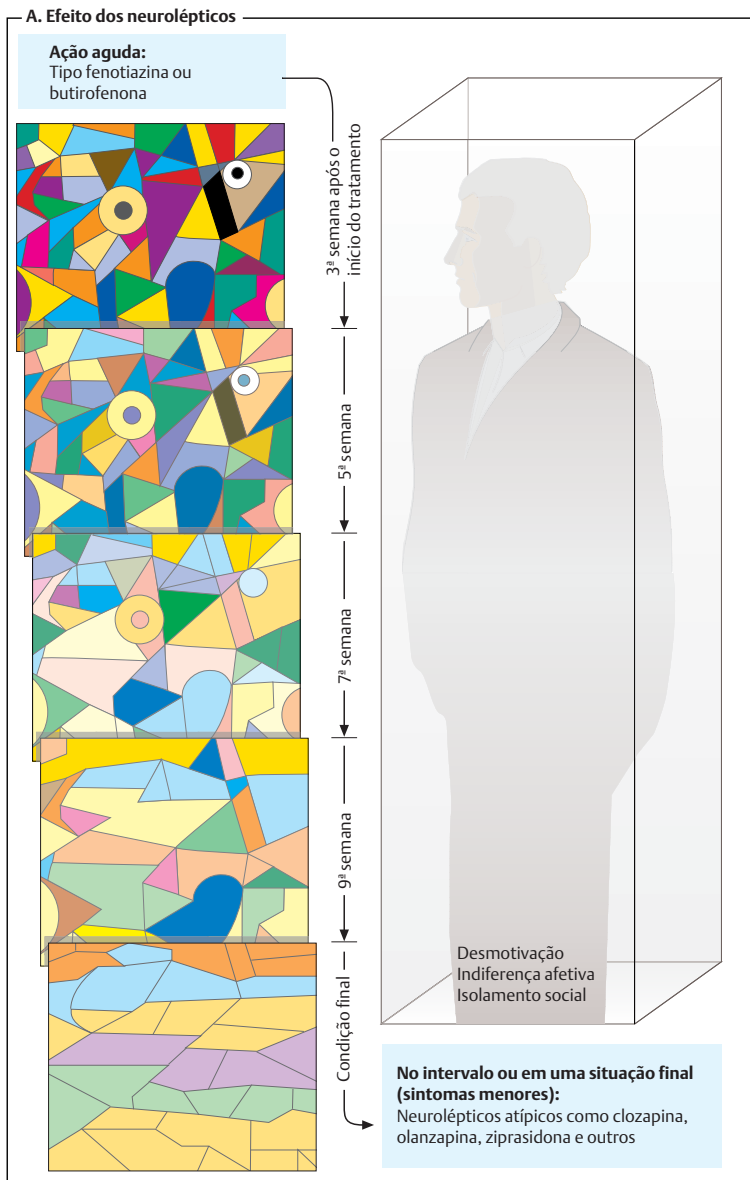


Figura 28.9

Discinesias precoces podem ocorrer imediatamente após a “neuroleptização” e manifestam-se por movimentos anormais involuntários na cabeça, no pescoço e na região dos ombros. Após várias semanas ou meses de tratamento, é possível que se desenvolvam sintomas similares aos da síndrome de Parkinson (p.334) ou *acatisia* (agitação motora). Todos esses distúrbios podem ser tratados com a administração de fármacos antiparkinsonianos do tipo anticolinérgico (p. ex., biperideno). Em geral, esses distúrbios desaparecem após a suspensão da medicação neuroleptica. Pode ser observada uma *discinesia tardia* por vários anos após a neuroleptização crônica, em particular quando a medicação é interrompida. A causa postulada é a hipersensibilidade do sistema receptor da DA. A condição agrava-se com uso de anticolinérgicos.

O risco de distúrbios motores extrapiramidais é maior com as butirofenonas, pois elas carecem de atividade anticolinérgica e, assim, são propensas a alterar mais intensamente o equilíbrio entre as atividades colinérgica e dopaminérgica.

Os **neurolepticos atípicos** diferem dos grupos anteriores por sua estrutura e suas propriedades farmacológicas. Reações motoras extrapiramidais estão ausentes ou apresentam-se raramente. O efeito antipsicótico envolve não apenas os sintomas positivos, mas também os negativos. No caso da *clozapina*, primeiramente foi aceito que ela atuava como antagonista seletivo nos receptores D_4 da DA. Mais tarde, contudo, foi reconhecida como ligante de alta afinidade e antagonista em outros receptores (► Fig. 28.10B). A clozapina pode ser utilizada quando outros neurolepticos precisam ser interrompidos em virtude das reações motoras extrapiramidais. A clozapina pode causar *agranulocitose*, razão pela qual a monitoração hematológica deve ser frequente. Além disso, ela provoca *sedação*.

A *olanzapina* está relacionada estruturalmente com a clozapina, mas se espera que o risco de agranulocitose seja menor.

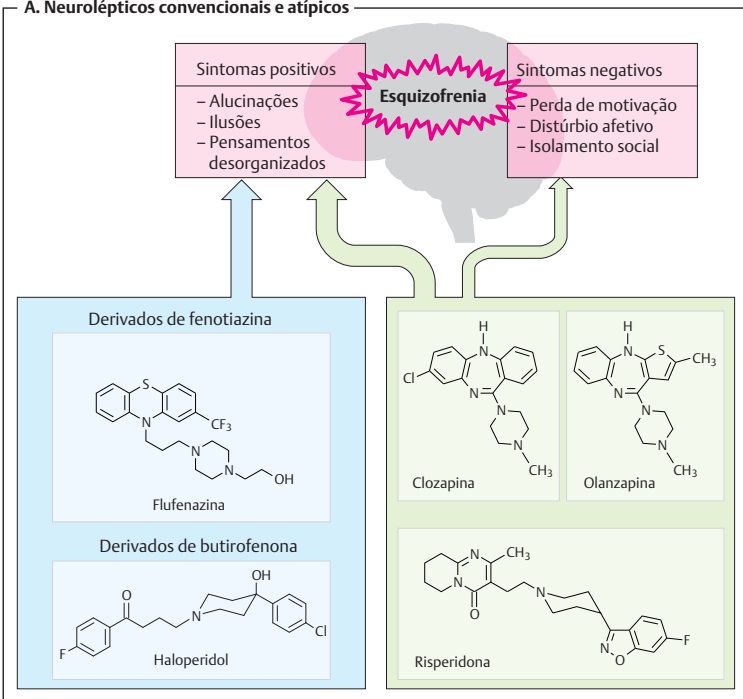
A *loxapina* está disponível na forma de pó para inalação no tratamento agudo ao paciente agitado.

A *risperidona* tem uma estrutura diferente dos fármacos anteriores e uma menor afinidade por todos os receptores “não D_2 ”. A *paliperidona* é um metabólito da risperidona.

A **ziprasidona** tem alta afinidade pelos receptores $5-HT_{2A}$. É notável o fato de esse novo fármaco também estimular os receptores $5-HT_{1A}$, o que se revela como um efeito antidepressivo. A ziprasidona influencia, em particular, os sintomas negativos; seu efeito nos sintomas positivos equivale aos neurolepticos clássicos. Os efeitos adversos decorrentes dos receptores ACh-M, H_1 e α_1 são comparativamente fracos. Distúrbios centrais podem ocorrer (tonturas, ataxia, etc.). Além disso, foi observado prolongamento do intervalo QT; a administração concomitante de fármacos que prolongam o intervalo QT deve ser evitada. O **aripiprazol** é um novo neuroleptico semelhante à ziprasidona a ser avaliado.

► **Usos.** As **psicoses agudas** exigem neurolepticos de alta potência. Em pacientes muito agitados e em estado de estupor catatônico, pode ser necessária a injeção IV de haloperidol. Quanto mais precoce for o início do tratamento, melhor será o resultado clínico. A maioria dos pacientes esquizofrênicos precisa de **tratamento crônico** com uma dosagem baixa. Na fase de estabilização e na prevenção de recaídas, os neurolepticos atípicos são particularmente adequados, pois melhoram os sintomas negativos no paciente responsivo. Os pacientes necessitam de bons cuidados e, se possível, integração em um meio apropriado. Uma das dificuldades no tratamento é os pacientes não tomarem a medicação necessária (as instruções não devem ser dadas somente ao paciente, mas também aos que tomam conta dele). Para evitar a falta de adesão ao tratamento, foram desenvolvidas **preparações de depósito**, como, por exemplo, decanoato de flufenazina (uso IM a cada 2 semanas) e decanoato de haloperidol (IM a cada 4 semanas), que mantêm os níveis séricos estáveis pelo período indicado.

A. Neurolépticos convencionais e atípicos

B. Perfil de afinidade em relação ao receptor D_2 da dopamina

	D_2	ACh-m	α_1	H_1	5-HT _{2A}	5-HT _{1A}
Flufenazina	++	–	+	+	+	–
Haloperidol	++	+	+	+	+	–
Clozapina	++	+++	+++	+++	+++	–
Olanzapina	++	++	++	+++	+++	–
Risperidona	++	–	++	++	++	–
Ziprasidona	++	+	+	+	+++	[++]

Afinidades relativas pelos receptores em comparação à afinidade pelo receptor D_2 da DA; todos os efeitos são antagonistas, exceto o da ziprasidona, que é agonista no receptor 5-HT_{1A}.

Figura 28.10

Hormônios hipotalâmicos e hipofisários

O sistema endócrino é controlado pelo SNC. As **células nervosas do hipotálamo** sintetizam e liberam mensageiros que regulam a liberação de hormônios pela adeno-hipófise ou que se distribuem pelo organismo como hormônios.

Os últimos compreendem os denominados **hormônios da neuro-hipófise**: os processos axonais dos neurônios hipotalâmicos projetam-se para a neuro-hipófise, onde armazenam os *nonapeptídeos* HAD (hormônio antidiurético ou vasopressina, p. 180) e ocitocina (p. 144) e os liberam sob demanda no sangue. Em tratamentos, esses hormônios peptídicos (HAD e ocitocina) são administrados por via parenteral ou pela mucosa nasal.

Os **hormônios liberadores hipotalâmicos** são *peptídeos*. Eles alcançam as células-alvo na (adeno-hipófise) por meio do sistema portal, que consiste em dois leitos capilares conectados em série. O primeiro desses leitos está no pedúnculo hipofisário; aqui, os hormônios produzidos pelas terminações nervosas do hipotálamo difundem-se para o sangue. O segundo corresponde ao leito capilar do lobo da adeno-hipófise. Aqui, os hormônios hipotalâmicos difundem-se do sangue para suas células-alvo, cuja atividade controlam. Os hormônios liberados das células da adeno-hipófise entram no sangue e são distribuídos aos órgãos periféricos.

► Nomenclatura dos hormônios liberadores.

RH – *releasing hormone*, hormônio liberador;
RH – *release inhibiting hormone*, hormônio inibidor de liberação;

GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina, gonadorelina: estimula a liberação de FSH (hormônio foliculestimulante) e LH (hormônio luteinizante);

TRH, hormônio liberador de tireotrofina, tireolibarina: estimula a liberação de TSH (hormônio estimulante da tireoide = tireotrofina);

CRH, hormônio liberador de corticotrofina, corticoliberina: estimula a liberação de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico = corticotrofina);

GHRH, hormônio liberador do hormônio do crescimento, somatorreline: estimula a liberação de GH (hormônio do crescimento = STH, hormônio somatotrófico);

GHRH = somatostatina: inibe a liberação de STH (e também outros peptídeos, p. ex., do pâncreas e do intestino);

PRH: inibe a liberação de prolactina e é idêntico à dopamina.

► **Controle terapêutico das células da adeno-hipófise.** O GnRH é utilizado na *infertilidade hipotalâmica* da mulher para estimular a secreção de FSH e LH e para induzir ovulação. Para esse propósito, é necessário mimetizar a liberação fisiológica intermitente (“pulsátil”, aproximadamente a cada 90 minutos) por meio de uma bomba de perfusão programada. Os **superagonistas gonadorelina** são análogos de GnRH e ligam-se com alta avidade aos receptores GnRH das células da adeno-hipófise. Como resultado da estimulação ininterrupta não fisiológica do receptor, o aumento inicial do FSH e do LH é seguido de uma redução prolongada. *Busserelina*, *leuprorrelina* e outras relinas são utilizadas para interromper a função gonadal (“castração química”, p. ex., no carcinoma prostático avançado). Os **antagonistas de receptor da gonadorelina**, como o cetorrelax e ganirelix, bloqueiam os receptores GnRH das células da adeno-hipófise e, assim, interrompem a liberação de gonadorelina.

Os agonistas de dopamina D_2 (p. 128), como bromocriptina, inibem as células da adeno-hipófise que liberam prolactina (indicações: supressão da lactação, tumores hipofisários produtores de prolactina).

Os **análogos da somatostatina** *octreotida* e *lanreotida* são biotransformados mais lentamente do que o peptídeo natural e são utilizados no tratamento de tumores hipofisários secretores de somatostatina (acromegalia). *Pasireotida* freia a liberação de ACTH dos tumores da adeno-hipófise durante a síndrome de Cushing.

Para o tratamento da acromegalia, também está disponível um **antagonista de receptor de somatotropina**. O hormônio do crescimento precisa da mediação das somatomedinas para várias de suas ações. Elas são principalmente formadas no fígado, inclusive a importante somatomedina C (= “fator de crescimento tipo insulina 1, IGF-1”). O *pegvisomanto* é um antagonista no receptor GH e inibe a produção de IGF-1. Na produção insuficiente, IGF-1 também pode ser substituído (mecasermina).

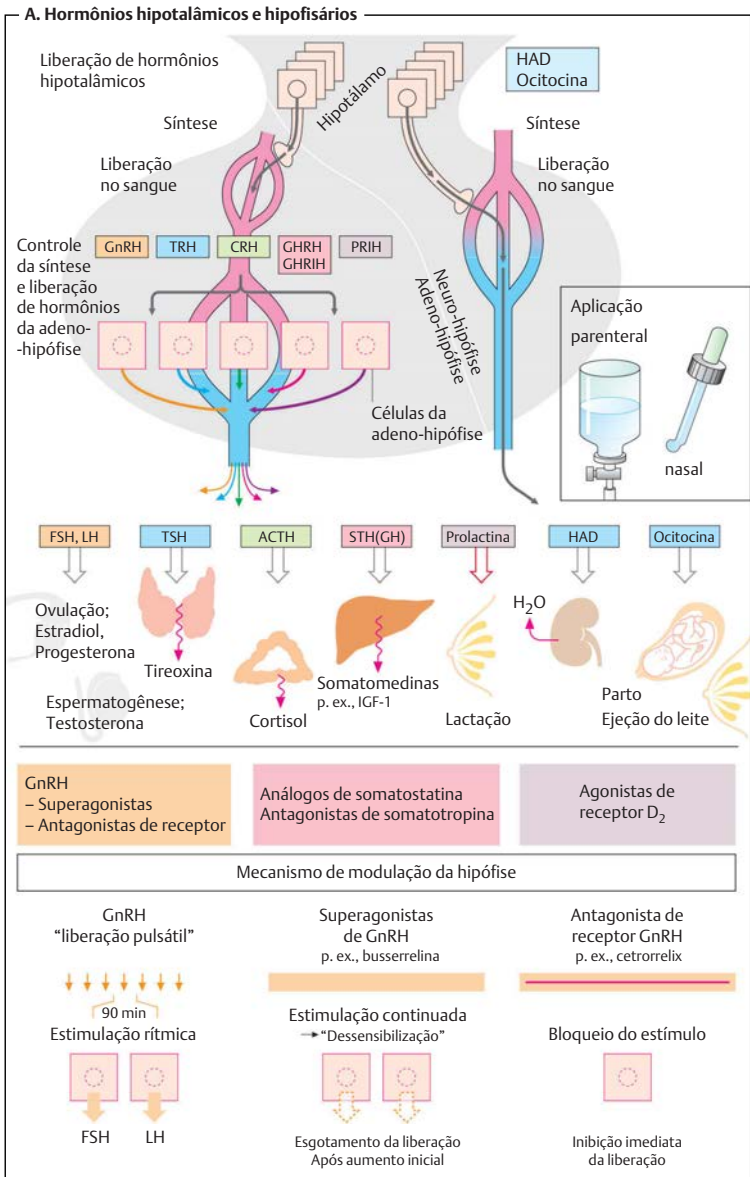


Figura 29.1

Tratamento com hormônio tireóideo

Os hormônios tireóideos aceleram o metabolismo. Sua liberação (► Fig. 29.2A) é estimulada pela glicoproteína hipofisária TSH, cuja liberação, por sua vez, é controlada pelo tripeptídeo hipotalâmico TRH. A secreção de TSH diminui à medida que os níveis séricos de hormônios tireóideos aumentam; por meio desse mecanismo de retroalimentação negativa, a produção do hormônio é ajustada “de forma automática” à demanda.

A tireoide libera predominantemente tireoxina (T_4). Entretanto, a forma ativa parece ser a tri-iodotironina (T_3); o T_4 é convertido, em parte, no organismo em T_3 ; a afinidade do receptor nos órgãos-alvo é 10 vezes maior para o T_3 . O efeito do T_3 ocorre mais rápido e tem duração mais curta do que o do T_4 . O valor de $t_{1/2}$ de eliminação plasmática do T_4 é de cerca de sete dias, enquanto o do T_3 é de apenas 1,5 dia. A degradação do T_4 e do T_3 libera iodo; 150 μg de T_4 contém 100 μg de iodo.

Para fins terapêuticos, escolhe-se o T_4 , embora o T_3 seja a forma ativa e mais bem absorvida pelo intestino. Com administração do T_4 , obtêm-se níveis sanguíneos mais estáveis, pois a degradação é mais lenta. Como a absorção de T_4 é melhor no estômago vazio, o T_4 deve ser administrado meia hora antes do café da manhã.

► **Tratamento de reposição no hipotireoidismo.** O hipotireoidismo, seja primário (i.e., causado por doença tireóidea) ou secundário (causado por deficiência de TSH), é tratado mediante administração oral de tireoxina (T_4). O tratamento, em geral, começa com dosagens baixas de T_4 que aumentam gradualmente, pois a ativação muito rápida do metabolismo causa o risco de sobrecarga cardíaca (angina de peito, infarto do miocárdio). A dosagem final de manutenção, necessária para restabelecer o estado eutireóideo, depende das necessidades individuais (cerca de 100 $\mu\text{g}/\text{dia}$).

► **Tratamento de supressão da tireoide no bócio eutireóideo** (► Fig. 29.2B). A causa do bócio (papeira), em geral, é a deficiência alimentar de iodo. Devido ao aumento da ação do TSH, a tireoide é ativada para melhorar a utilização do pouco iodo disponível até o nível em que o hipotireoidismo seria revertido. Consequentemente, a tireoide aumenta de tamanho. Além disso, o déficit de iodo no interior da tireoide também age como estimulante do crescimento. Como a retroalimentação negativa regula a função tireóidea, a ativação da tireoide pode ser inibida pela administração de doses de T_4 equivalentes à produção endógena diária (100 a 150 $\mu\text{g}/\text{dia}$). Privada da estimulação, a tireoide inativa regride de tamanho.

Se o bócio eutireóideo por deficiência de iodo for recente, o aumento da oferta de iodo (com comprimidos de iodeto de potássio) também pode ser eficaz na reversão do tamanho excessivo da glândula.

Em pacientes idosos, com bócio devido à deficiência de iodo, há o risco de provocar hipertireoidismo pelo aumento da ingestão de iodo (► Fig. 29.3B). Após anos de estimulação máxima, os folículos tireóideos podem se tornar independentes da estimulação por TSH (“tecido autônomo” devido a receptores mutantes de TSH com “atividade constitutiva” espontânea). Se há aumento na oferta de iodo, a produção de hormônio tireóideo aumenta, e a secreção de TSH diminui em virtude da retroalimentação negativa. A atividade do tecido autônomo, contudo, permanece em níveis elevados; é liberado excesso de tireoxina, resultando em um hipertireoidismo induzido por iodo.

► **Profilaxia por sal iodado.** O bócio é endêmico em regiões onde o solo é deficiente em iodo, inclusive na Europa Central. O uso de sal de cozinha iodado supre as necessidades de iodo (150 a 300 $\mu\text{g}/\text{dia}$) e evita, de forma simples e eficaz, a ocorrência de bócio.

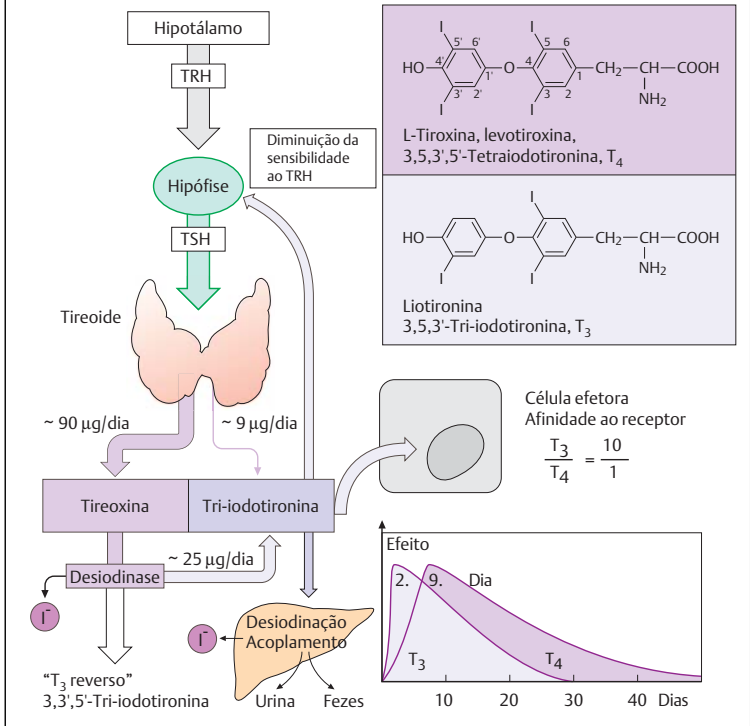
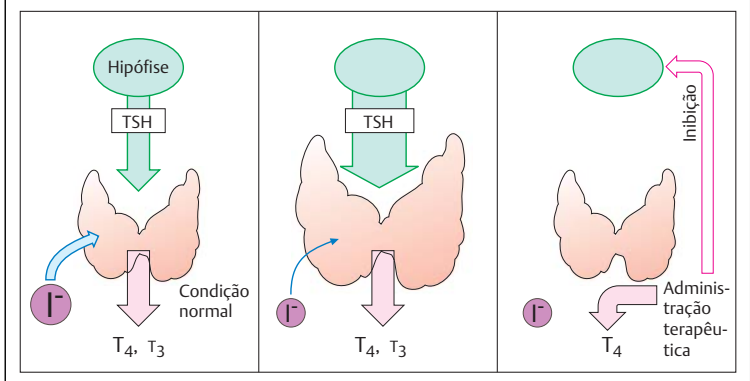
A. Hormônios tireóideos: liberação, efeito, degradação

B. Bócio por deficiência de iodo e seu tratamento com tireoxina


Figura 29.2

Hipertireoidismo e fármacos antitireóideos

► **Hipertireoidismo.** A hiperfunção tireóidea na doença de Basedow-Graves (► Fig. 29.3A) resulta da formação de anticorpos IgG que se ligam a e estimulam os receptores de TSH. Em consequência, há superprodução de hormônio, cessando a secreção de TSH. A doença de Basedow-Graves pode ceder espontaneamente depois de um a dois anos; por isso, o tratamento inicial consiste na supressão reversível da atividade tireóidea por meio de fármacos antitireóideos. Em outras formas de hipertireoidismo, como no adenoma tireóideo produtor de hormônio (morfologicamente benigno), prefere-se remover o tecido, seja por cirurgia ou pela administração de iodo-131 (^{131}I) em dosagem suficiente. O iodo radiativo acumula nas células da tireoide e destrói o tecido em um raio de poucos milímetros pela emissão de partículas β (elétrons).

Os **fármacos antitireóideos** (= tireostáticos) inibem a função tireóidea. A liberação do hormônio tireóideo (► Fig. 29.3C) é precedida pela seguinte sequência de eventos. Um transportador Na^+/I^- acumula ativamente o iodo nas células tireóideas (a energia necessária vem de uma $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ localizada na membrana basolateral). Em seguida, ocorrem oxidação a iodo, iodinação do resíduo de tirosina na tireoglobulina, conjugação de dois grupos di-iodotirosina e formação das moléculas de T_4 . As reações são catalisadas pela tireoide-peroxidase localizada no bordo apical da membrana da célula folicular. A tireoglobulina que contém T_4 é armazenada no interior dos folículos tireóideos em forma de tireocoloide. Conforme necessário, o coloide sofre captação endocítica, seguida de hidrólise enzimática lisossomal, permitindo a liberação do hormônio tireóideo. O efeito “tireostático” pode resultar da inibição da síntese ou da liberação. Quando a síntese é suspensa, o efeito antitireóideo desenvolve-se após um retardo, pois o coloide armazenado continua sendo utilizado.

► **Antitireóideos para o tratamento prolongado** (► Fig. 29.3C). As **tioamidas, derivadas da tioureia**, inibem a peroxidase e, assim, a síntese do hormônio. Para restabelecer o estado eutireóideo, podem ser aplicados dois princípios terapêuticos na doença de Basedow-Graves: a) monoterapia com tioamida, com redução gradual da dose conforme a doença diminui; b) administração de doses elevadas de tioamida, com administração concomitante de tireoxina para neutralizar a diminuição da síntese do hormônio. Os efeitos adversos das tioamidas são raros, mas a possibilidade de agranulocitose precisa ser considerada.

O **perclorato**, administrado por via oral como sal de sódio, inibe a bomba de iodo. Como efeito adverso, pode ocorrer anemia aplástica. Comparado às tioamidas, sua importância terapêutica é baixa.

► **Supressão da tireoide por curto período** (► Fig. 29.3C). O **iodo em dosagem elevada** (> 6.000 $\mu\text{g}/\text{dia}$) exerce um efeito “tireostático” temporário no hipertireoidismo, mas, em geral, não nos indivíduos eutireóideos. Como a liberação também é bloqueada, o efeito estabelece-se mais rapidamente do que com as tioamidas.

As *possíveis aplicações clínicas* incluem a supressão pré-cirúrgica da secreção tireóidea, conforme Plummer, com *solução de lugol* (iodo 5% + iodo de potássio 10%, 50 a 100 mg iodo/dia por no máximo 10 dias). Na crise tireotóxica, o iodo é administrado junto com tioamidas, um β -bloqueador contra a hiperatividade cardíaca induzida pelo hormônio tireóideo e um glicocorticoide para inibir a inflamação tireóidea e a imunossupressão. Efeitos adversos da administração de iodo: alergias. Contraindicações: tireototoxicose induzida por iodo.

Os **íons lítio** inibem a via de liberação de tireoxina. Os sais de lítio podem ser utilizados no lugar do iodo para a supressão rápida da tireoide na tireototoxicose induzida por iodo. Com relação ao uso de lítio na doença maníaca-depressiva, ver p. 230.

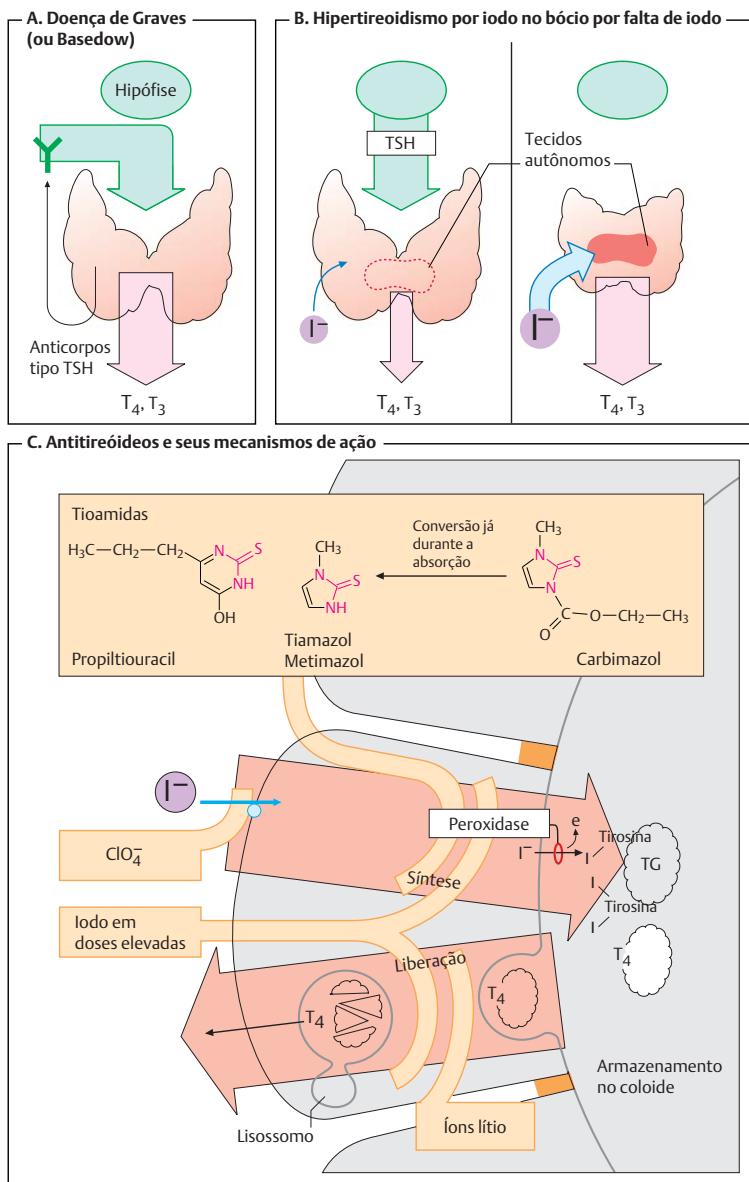


Figura 29.3

Tratamento com glicocorticoides

O córtex suprarrenal produz o *glicocorticoide cortisol* (hidrocortisona) na zona fasciculada e o *mineralocorticoide aldosterona* na zona glomerulosa. Ambos são de importância vital, especialmente nas respostas adaptativas às situações de estresse, como doença ou cirurgia. A secreção de cortisol é estimulada pelo ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) hipofisário; a secreção de aldosterona, pela angiotensina II em particular (p. 142). No fígado, o cortisol estimula a formação de glicose a partir de aminoácidos (gliconeogênese), protegendo o organismo de hipoglicemia quando não são ingeridos alimentos por um longo período e os estoques hepáticos de glicogênio estão esgotados. Além disso, o cortisol aparentemente inibe reações inflamatórias exageradas. A aldosterona estimula a reabsorção renal de Na^+ , Cl^- e H_2O , atuando contra a diminuição do volume de líquido extracelular.

► **I. Tratamento de substituição.** Na insuficiência do córtex suprarrenal (*insuficiência corticossuprarrenal primária*; doença de Addison), tanto o cortisol quanto a aldosterona devem ser repostos; quando a produção de ACTH é insuficiente (*insuficiência corticossuprarrenal secundária*), apenas o cortisol precisa ser repostado. O cortisol é eficaz quando administrado por via oral (30 mg/dia, dois terços pela manhã, um terço à tarde). Em situações de estresse, a dose deve ser de 5 a 10 vezes maior. A aldosterona é pouco eficaz por via oral, e, em seu lugar, é administrado o mineralocorticoide fludrocortisona (0,1 mg/dia).

► **II. Tratamento farmacodinâmico com glicocorticoides** (► Fig. 29.4A). Em concentrações altas, não fisiológicas, o cortisol e outros corticosteroides suprimem todas as fases (exsudação, proliferação e cicatrização) da reação inflamatória. Esse efeito é mediado por inúmeros componentes, cuja característica em comum é a alteração na transcrição gênica. O complexo glicocorticoide-receptor, como fator de transcrição, pode (1) estimular a expressão de certos genes anti-inflamatórios, como, por exemplo,

a proteína lipocortina, que inibe a fosfolipase A_2 ; e (2) interceptar outros fatores de transcrição responsáveis pela produção de proteínas pró-inflamatórias. Isso envolve a síntese de interleucinas (p. 304) e outras citocinas, de fosfolipase A_2 (p. 198) e de cicloxigenase-2 (p. 200). Em dosagens muito elevadas, podem contribuir também efeitos não genômicos via receptores ligados à membrana.

► **Efeitos desejados.** Como *antialérgicos*, *imunossuppressores* ou *anti-inflamatórios*, os glicocorticoides apresentam excelente eficácia contra “reações inflamatórias indesejadas”, como alergias, reações autoimunes, etc.

► **Efeitos indesejados.** No uso *sistêmico de curto prazo*, os glicocorticoides são praticamente *isentos de efeitos adversos*, mesmo nas dosagens mais altas.

No uso *prolongado*, podem causar alterações semelhantes aos sinais da **síndrome de Cushing** (superprodução endógena de cortisol). As consequências da ação anti-inflamatória são a diminuição da resistência às infecções e distúrbio na cicatrização. As consequências da ação glicocorticoide exagerada são: (a) aumento da gliconeogênese e liberação de glicose; sob influência da insulina, a glicose transforma-se em triglicerídeos (depósito da gordura principalmente na face, no pescoço e no tronco, resultando em cara de lua cheia e giba ou corcova) e “diabetes esteroide” se há liberação insuficiente de insulina; e (b) aumento do catabolismo proteico com atrofia da musculatura esquelética (extremidades finas), osteoporose, retardo do crescimento em crianças e atrofia da pele. As consequências do efeito mineralocorticoide intrinsecamente fraco, mas prolongado, do cortisol são retenção de água e sal, hipertensão, edema e perda de potássio com risco de hipopotassemia.

Durante o uso crônico de glicocorticoides, também deve ser levada em conta a possibilidade de aparecerem alterações psíquicas, principalmente na forma de oscilações do humor, eufórico e mania.

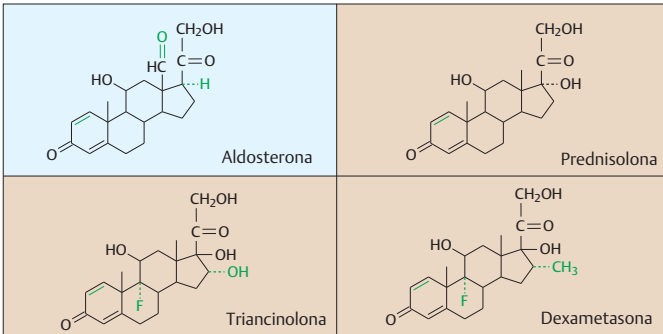
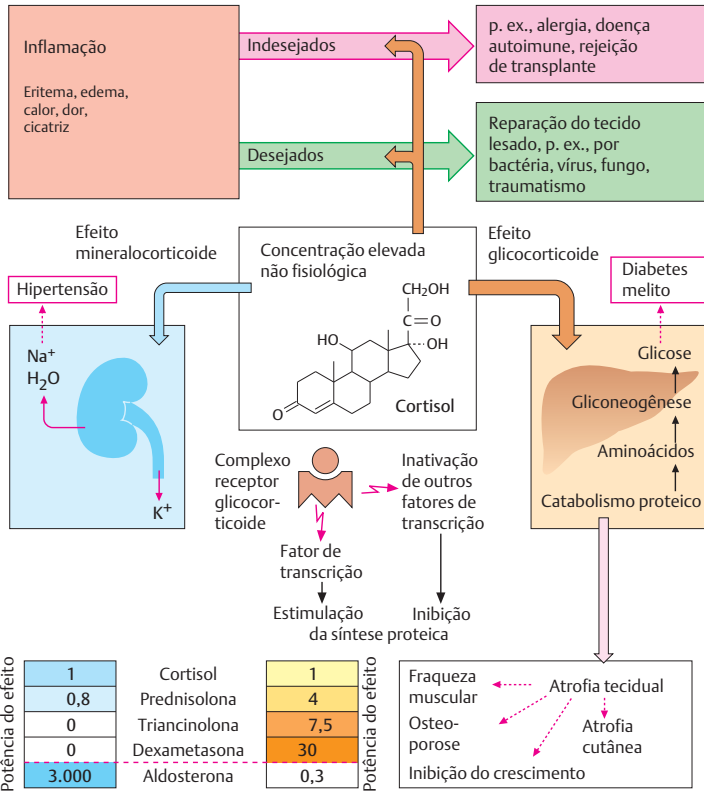
A. Glicocorticoides: efeitos desejados e adversos


Figura 29.4

► Medidas para atenuar ou evitar a síndrome de Cushing medicamentosa.

a) *Uso de derivados do cortisol com pouca* (p. ex., prednisolona) *ou nula* (p. ex., triancinolona, dexametasona) *atividade mineralocorticoide*. A sua atividade glicocorticoide é mais acentuada, mas as ações glicocorticoide, anti-inflamatória e a retroalimentação inibidora na hipófise (► Fig. 29.5A) estão correlacionadas; não existe um derivado exclusivamente anti-inflamatório. A “porção glicocorticoide” da síndrome de Cushing não pode ser evitada. Na tabela, são apresentadas as atividades mineralocorticoides e glicocorticoides relativas (potências relativas) em relação ao cortisol tomado como unitário. Todos os glicocorticoides listados são efetivos por via oral.

b) *Aplicação local*. Permite obter concentrações eficazes no local da aplicação sem a correspondente exposição sistêmica. Preferem-se os glicocorticoides sujeitos à rápida biotransformação e inativação ao difundirem-se a partir do local de ação. Assim, para administração por inalação, empregam-se glicocorticoides com elevada eliminação pré-sistêmica, como dipropionato de beclometasona, budesonida, flunisolida ou propionato de fluticasona (p. 30). Contudo, ocorrem efeitos adversos locais. Por exemplo, no uso inalatório, ocorrem: candidíase orofaríngea (aftas, devido à imunossupressão local) e rouquidão (possivelmente devido à lesão do músculo vocal das cordas vocais); no uso cutâneo, atrofia da pele, estrias, telangiectasias e “acne esteroide”; e, no uso ocular, turvação do cristalino (catarata) e aumento da pressão intraocular (glaucoma).

c) *Menor dosagem possível*. Na medicação prolongada, deve ser administrada apenas a mínima dose suficiente para ter o efeito.

► Efeitos da administração de glicocorticoide na produção corticossuprarrenal de cortisol (► Fig. 29.5A).

Na hipófise e no hipotálamo, há receptores de cortisol por meio dos quais o cortisol pode exercer a retroalimentação negativa do ACTH ou CRH. Por meio desses “sensores” de cortisol, os centros reguladores podem monitorar se o nível sanguíneo do hormônio corresponde ao “valor programado”. Se o nível sanguíneo excede esse ponto, a liberação de ACTH diminui e, consequentemente, a produção de cortisol também, e vice-versa.

Dessa forma, o nível de cortisol é mantido dentro da faixa necessária. Os centros reguladores respondem aos glicocorticoides sintéticos como o fazem com o cortisol. A administração de cortisol exógeno ou outro glicocorticoide diminuiria a quantidade de cortisol endógeno necessária para manter a homeostasia. A liberação de CRH e ACTH diminui (“inibição dos centros superiores pelo glicocorticoide exógeno”), bem como a secreção de cortisol (“supressão corticossuprarrenal”). Após semanas de exposição a doses altas não fisiológicas de glicocorticoide, a camada do córtex suprarrenal produtora de cortisol encolhe (“atrofia corticossuprarrenal”). A capacidade de produzir aldosterona permanece inalterada. Quando a medicação glicocorticoide é interrompida abruptamente, o córtex atrófico é incapaz de produzir cortisol suficiente, e pode desenvolver-se uma deficiência que põe a vida em risco. Por isso, o tratamento glicocorticoide sempre deve ser finalizado com redução gradual da dosagem.

► Medidas para prevenir a atrofia corticossuprarrenal.

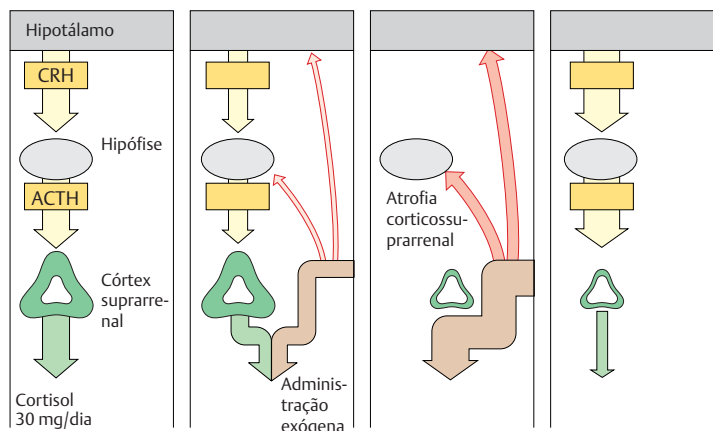
A secreção de cortisol é alta pela manhã e baixa no fim da tarde (ritmo circadiano). À noite, é alta a sensibilidade dos centros superiores ao cortisol. Quando ocorre a atrofia do córtex suprarrenal ou quando a plena capacidade de sintetizar cortisol não é recuperada (nas situações de estresse, deve-se aumentar 10 vezes em relação à condição de repouso) em consequência da redução gradual do tratamento, deve-se suplementar um glicocorticoide se ocorrer alguma sobrecarga corporal (p. ex., grande intervenção cirúrgica).

a) *Administração circadiana*: a dose diária de glicocorticoide é administrada pela manhã. O córtex suprarrenal já iniciou a produção endógena de cortisol, e os centros reguladores estão relativamente insensíveis à inibição. Nas primeiras horas da manhã do dia seguinte, a liberação de CRH/ACTH e a estimulação corticossuprarrenal devem se repetir.

b) *Tratamento em dias alternados*: o dobro da dose diária é administrado em manhãs alternadas. No dia sem medicação, deve ocorrer a produção endógena de cortisol.

A desvantagem de ambos os regimes é o agravamento dos sintomas da doença no intervalo sem tratamento glicocorticoide.

A. Liberação de cortisol e sua modificação por glicocorticoides

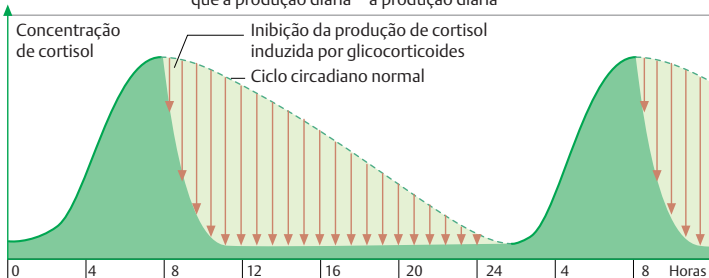


Produção de cortisol sob condições normais

A produção de cortisol diminui devido à dosagem de cortisol menor do que a produção diária

A produção de cortisol se interrompe devido à dosagem de cortisol maior do que a produção diária

Deficiência de cortisol após interrupção abrupta da administração



Dose diária pela manhã



Inibição da produção endógena de cortisol

Eliminação dos glicocorticoides exógenos no decorrer do dia

Restabelecimento da produção de cortisol no início da manhã

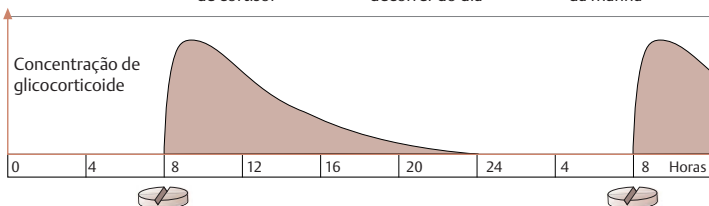


Figura 29.5

Andrógenos, anabolizantes e antiandrógenos

Os **andrógenos** são substâncias masculinizantes. O hormônio gonadal masculino endógeno é o esteroide **testosterona** (T) das células intersticiais de Leydig dos testículos. A secreção de T é estimulada pelo hormônio luteinizante hipofisário (LH), cuja liberação é controlada pela liberação pulsante do GnRH hipotalâmico (gonadotrofina, p. 236). A liberação desses dois hormônios está sujeita à retroalimentação negativa pela T circulante. Em alguns tecidos, por exemplo, na próstata, a T é reduzida a di-hidrotestosterona (DHT), que se liga com alta afinidade aos receptores. Nos osteoblastos, uma aromatase transforma a T em estradiol (p. 254), que promove o crescimento ósseo. A degradação da T ocorre rapidamente no fígado ($t_{1/2}$ plasmática ~ 15 minutos) e gera androsterona, entre outros metabólitos que são eliminados como conjugados (17-cetosteroides) na urina. Devido à rápida biotransformação hepática, a testosterona é inadequada para ser administrado por via oral.

► **Derivados da testosterona para uso clínico.** Devido à sua boa penetrabilidade, a T é adequada para *administração percutânea*. O heptanoato (ou enantato) de T é o éster de T de depósito para uso IM. É administrado como solução oleosa em injeção IM profunda. Após a difusão do éster do local de depósito, as esterases rapidamente separam o resíduo acila, deixando a T livre. Um *éster de T para uso oral* é o *undecanoato*. Devido à natureza de ácido graxo do ácido undecanoico, esse éster é absorvido na linfa e, por meio do ducto torácico, passa pelo fígado e entra na circulação geral.

Indicações: reposição hormonal na deficiência de produção de T endógena.

Os **anabolizantes** são derivados da T (p. ex., nandrolona) que são utilizados em pacientes muito enfraquecidos (e como substância de *doping* por atletas) devido a seu efeito "construtor de proteínas". Eles atuam via estimulação dos receptores de andrógenos e, assim, também apresentam efeitos androgênicos (p. ex., virilização de mulheres).

Princípios de inibição

Os **superagonistas de GnRH** (p. 236), como busserrelina, leuprorrelina e outras "relinas", são utilizados em pacientes com carcinoma de próstata avançado (metastático) para inibir a produção de testosterona, a qual estimula o crescimento do tumor. Após uma estimulação transitória, a liberação de gonadotrofina reduz acentuadamente em poucos dias, e os níveis de T caem a níveis tão baixos quanto os obtidos após a remoção cirúrgica dos testículos. Os **antagonistas de GnRH** vão diretamente à causa: bloqueio dos receptores por *relaxes*: abarrelix e degarrelix.

► Antagonistas de receptores androgênicos.

O antiandrógeno *ciproterona* é um antagonista competitivo da T que, em razão de uma ação progestogênica adicional, diminui a secreção de gonadotrofina. **Indicações:** em homens, para diminuir o impulso sexual na hipersexualidade e no câncer de próstata; em mulheres, no tratamento dos sinais de virilização e, adicionalmente, aproveitando seu efeito contraceptivo.

Flutamida (administrada três vezes ao dia) e *bicalutamida*, como a *enzalutamida* (uma vez ao dia), são antagonistas do receptor de andrógenos com estruturas diferentes e livres de atividade progestogênica.

► **Inibidores da 5 α -redutase.** Os inibidores *finasterida* e *dutasterida* diminuem a estimulação androgênica nos tecidos onde a DHT é a forma ativa (p. ex., próstata e folículo piloso). Os tecidos e as funções dependentes de T são pouco ou nada afetadas – por exemplo, musculatura esquelética, retroalimentação inibidora da liberação de gonadotrofina e libido. Ambos os fármacos podem ser utilizados na *hiperplasia prostática benigna* para atrofiar a glândula e facilitar a micção.

Em dosagens menores e por via oral, a *finasterida* é utilizada contra a calvície em homens jovens.

► **Inibição da síntese de andrógenos.** A *abiraterona* bloqueia a via de síntese de testosterona: 17 α -hidroxilase/C 17,20-liase dependente de CYP17. **Indicação:** carcinoma de próstata metastático ("castração-resistente").

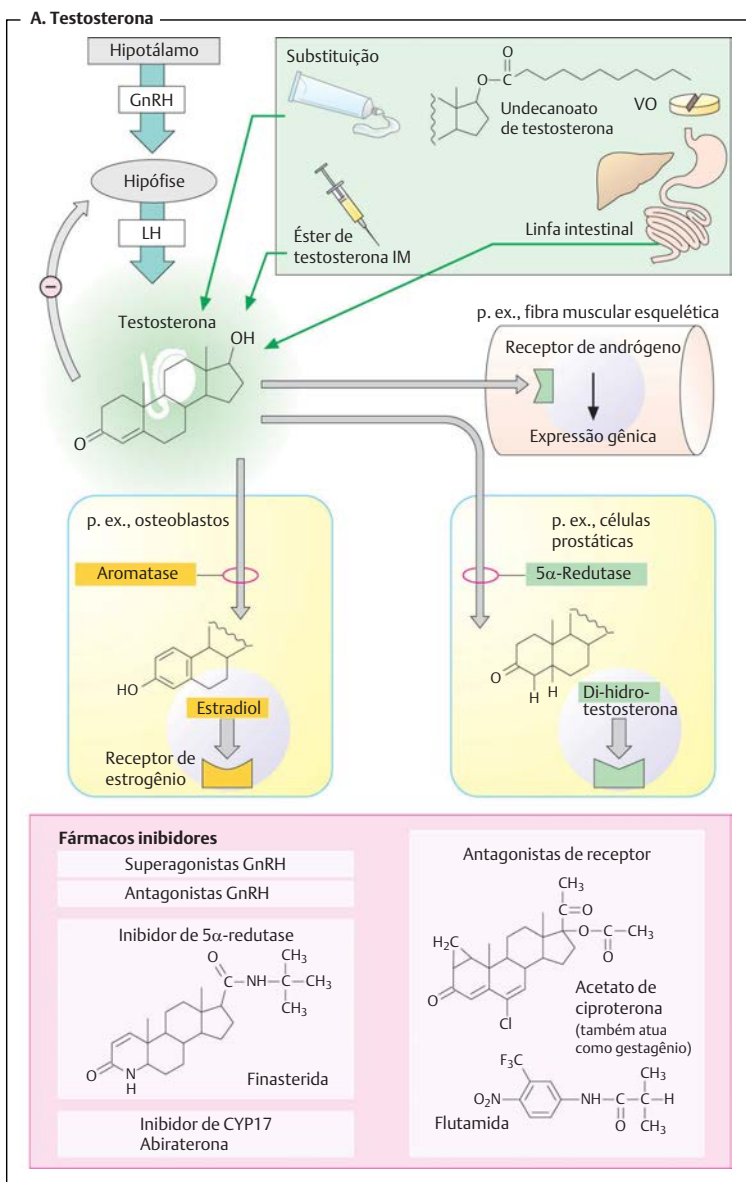


Figura 29.6

Maturação folicular e ovulação, produção de estrogênios e progestogênios

A maturação folicular e a ovulação, bem como a produção associada de hormônios gonadais femininos, são controladas pelas gonadotropinas hipofisárias FSH (hormônio folículoestimulante) e LH (hormônio luteinizante). Na primeira metade do ciclo menstrual, o FSH promove o crescimento e a maturação em folículos ovarianos terciários que respondem com aumento da síntese de estradiol. O estradiol estimula o crescimento endometrial e aumenta a permeabilidade do muco cervical para os espermatozoides. Quando o nível sanguíneo de estradiol alcança um nível desejado predeterminado, a liberação de FSH é inibida em virtude da retroalimentação na adeno-hipófise. Como a maturação folicular e a produção de estrogênio estão correlacionadas, tanto a hipófise quanto o hipotálamo podem "monitorar" o crescimento folicular, "medindo" a concentração de estradiol. Imediatamente antes da ovulação, quando o folículo terciário quase maduro está produzindo alta concentração de estradiol, a alça de controle muda para uma retroalimentação positiva. Surge uma secreção transitória de LH que leva ao pico e provoca a ovulação. Após a ovulação, o folículo terciário rompido dá origem ao corpo amarelo, o qual libera progesterona em resposta ao LH. Isso inicia a fase secretora do ciclo endometrial e diminui a permeabilidade do muco cervical. Folículos não rompidos continuam liberando estradiol sob influência do FSH. Após duas semanas, a produção de progesterona e estradiol declinam, causando desprendimento da camada endometrial secretora (menstruação).

Os hormônios naturais são impróprios para uso oral porque sofrem eliminação hepática pré-sistêmica após sua absorção. O estradiol é convertido em estríol via estrona; por conjugação, os três tornam-se hidrossolúveis e passíveis de excreção renal. O principal metabólito da progesterona é o pregnandiol, que também é conjugado e eliminado por via renal.

► **Preparações de estrogênios.** As **preparações de depósito para injeção IM** são soluções oleosas de ésteres de estradiol nos grupos 3- e 7-hidroxi. A hidrofobicidade da molécula acila determina a velocidade de liberação e a duração do efeito. O éster liberado é hidrolisado, resultando no estradiol. **Preparações para uso transdermal** valem-se da boa penetrabilidade transcutânea do estradiol.

► **Preparações para administração oral.** O *etinilestradiol* (EE) é estável metabolicamente; administrado por via oral, consegue ultrapassar o fígado e mimetiza o estradiol nos receptores de estrogênio. Nos contraceptivos orais, constitui o componente estrogênico (p. 250). Os *estrogênios conjugados* (sulfatados) podem ser extraídos da urina de equinos (são produtos de excreção), têm fraca atividade e são utilizados em produtos para o tratamento de sintomas climatéricos.

► **Preparações de progestogênios.** O caproato 17- α -hidroxiprogesterona (= hexanoato) e o acetato de medroxiprogesterona são **formulações de depósito para uso IM**. As **preparações para uso oral** são os derivados de etiniltestosterona = etisterona (p. ex., noretisterona, linestrenol, desogestrel, gestodeno) ou do acetato de 17 α -hidroxiprogesterona (p. ex., acetato de clormadinona ou acetato de ciproterona).

As **indicações** para os estrogênios e progestogênios incluem contracepção hormonal (p. 250), reposição hormonal, anormalidades de coagulação e queixas menstruais e climatéricas graves.

► **Efeitos adversos.** Após o uso prolongado de preparações de estrogênios/progestogênios na *pós-menopausa*, foi observado o aumento dos casos de câncer de mama, doenças coronarianas, AVE e tromboembolismo. Embora a incidência de fraturas ósseas diminua, a relação risco-benefício é desfavorável. Com relação aos efeitos adversos dos contraceptivos orais, ver p. 250.

A. Estradiol, progesterona e derivados

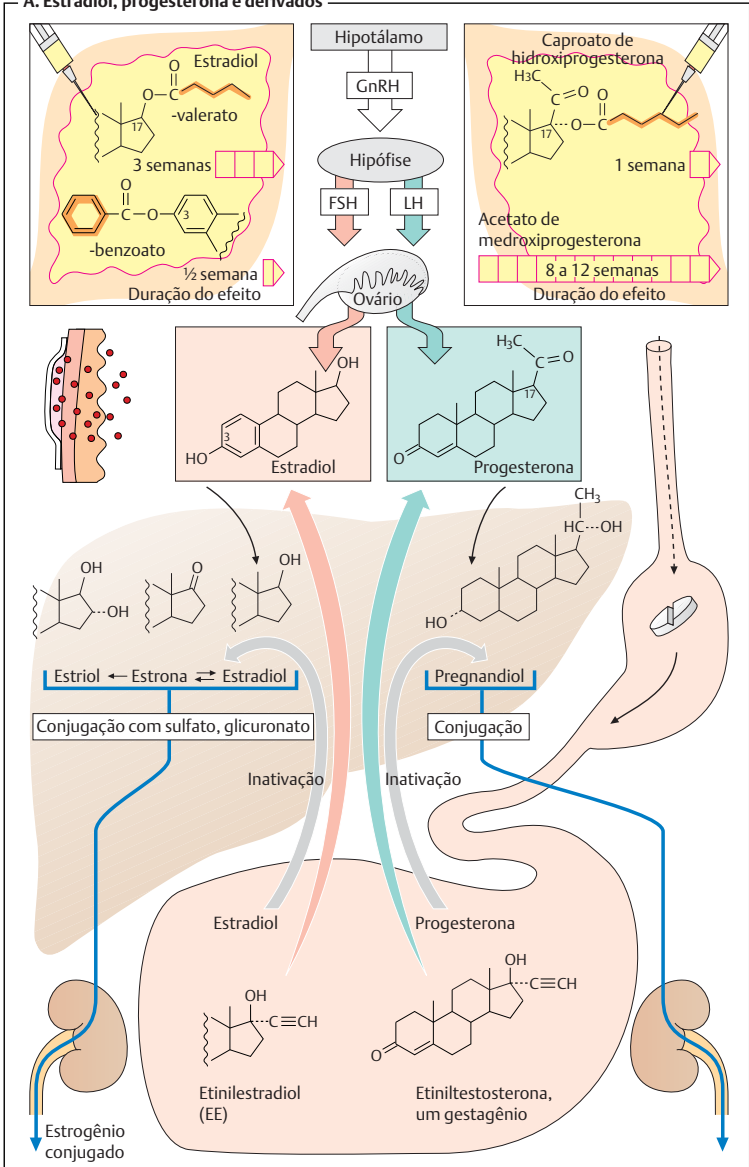


Figura 29.7

Contraceptivos orais (pílulas anticoncepcionais)

► **"Inibidores da ovulação".** A retroalimentação negativa da liberação de gonadotrofinas pode ser utilizada para inibir o ciclo ovariano. A **administração de estrogênios exógenos** (principalmente etinilestradiol, devido à sua boa biodisponibilidade na administração oral) durante a primeira metade do ciclo permite **bloquear a produção de FSH** (como também ocorre com o uso de progestinas). Devido à baixa estimulação dos folículos terciários pelo FSH, a maturação do folículo é prejudicada, e, dessa forma, é **impedida a ovulação**. Com a utilização isolada de estrogênio durante a primeira metade do ciclo, as mudanças endometriais e cervicais, bem como os outros efeitos no organismo, seguem o padrão normal. Pela adição de um progestogênio (p. 248) durante a segunda metade do ciclo, a fase secretora do endométrio e os efeitos associados poderiam ocorrer. A interrupção dos hormônios é seguida da menstruação.

A evolução temporal fisiológica da liberação de estrogênio e progestogênio é simulada nas denominadas **preparações bifásicas (ou sequenciais)** (► Fig. 29.8A). Nas **preparações monofásicas (simultâneas)**, o estrogênio e o progestogênio são ingeridos simultaneamente durante todo o período. O uso precoce de progestogênio reforça a inibição dos mecanismos reguladores do SNC, previne tanto o crescimento endometrial normal quanto as condições de nidação do ovo e diminui a penetrabilidade do muco cervical aos espermatozoides. Esses dois últimos efeitos também evitam a concepção. Conforme o número de estágios, pode haver (► Fig. 29.8A): preparações de um, dois e três estágios. Mesmo com preparações de estágio único, ocorre "sangramento pós-retirada" quando o uso do hormônio é interrompido (uso de comprimidos placebo).

► **Efeitos adversos.** O aumento do risco de tromboembolismo é atribuído ao estrogênio em particular, mas também está associado a certos progestogênios (gestodeno e desogestrel). Há aumento do risco de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico (AVE)

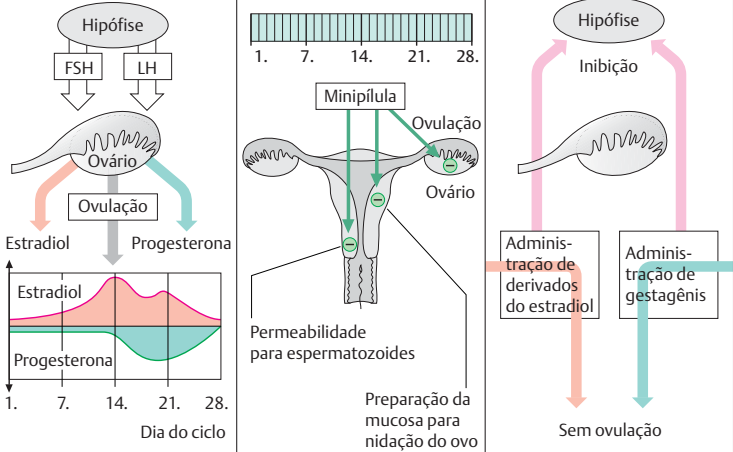
e tumores hepáticos benignos. Apesar disso, a frequência absoluta desses eventos é baixa. Fatores predisponentes (história familiar, fumo, obesidade e idade) devem ser considerados. O risco geral de tumores malignos não parece aumentado. Além desses, são registrados hipertensão, retenção de líquidos, coléstase, náusea e dores no peito.

► **Minipílula.** A gestação também pode ser evitada pelo uso contínuo de doses baixas de progestogênios. As ovulações não são suprimidas com regularidade, e o efeito é atribuído à alteração na função cervical e endometrial pelo gestagênio. Essas preparações são pouco empregadas devido à necessidade de ingestão sempre na mesma hora do dia, à menor taxa de sucesso e aos relativamente frequentes sangramentos.

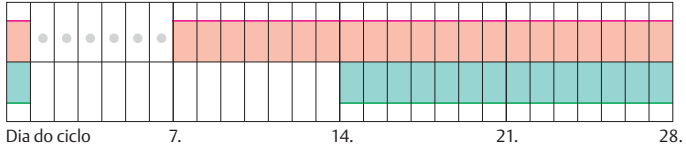
► **Pílula "do dia seguinte".** Refere-se à administração de um gestagênio (p. ex., levonorgestrel) em dosagem elevada em até 3 dias após o coito. O mecanismo de ação do impedimento da gestação não foi totalmente esclarecido. Quando o gestagênio atua antes da ovulação, ele impede o aumento do LH induzido pela ovulação (p. 248). Os efeitos adversos frequentes são náuseas e êmese.

► **Estimulação da ovulação.** Um aumento da **secreção de gonadotropina** pode ocorrer pela administração pulsátil de GnRH (p. 236). Com relação ao clomifeno, ver p. 252. Enquanto esse fármaco pode ser administrado por via oral, as gonadotropinas apresentadas a seguir devem ser utilizadas por via parenteral. A *gonadotropina humana da menopausa* (hMG, do inglês *human menopausal gonadotropin*) está presente na urina da mulher após o início da menopausa. Devido à interrupção da função ovariana, aumenta o nível sérico das gonadotropinas que passam em quantidades significativas para a urina. A hMG (menotropina) consiste em FSH e LH. A *gonadotropina coriônica humana* (hCG, do inglês *human chorionic gonadotropin*) é obtida da urina de mulheres gestantes, que atua como o LH. Também estão disponíveis o FSH (folitropina) e o LH recombinantes. A corifolitropina α é um análogo do FSH de ação longa.

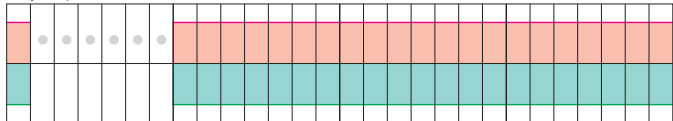
A. Contraceptivos orais



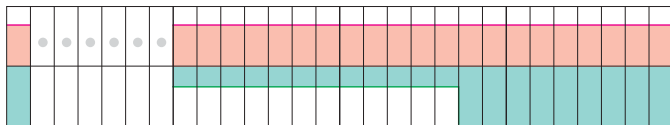
Preparação bifásica (não é mais utilizada)



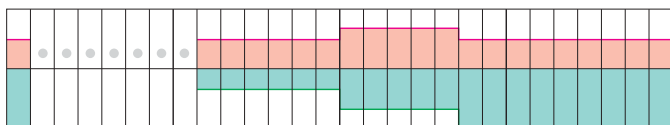
Preparação monofásica



Preparado de um estágio



Preparado de dois estágios



Preparado de três estágios

Figura 29.8

Antiestrogênicos e antiprogestogênicos

► **Moduladores seletivos de receptores de estrogênio (MSREs)** (► Fig. 29.9A). Os receptores do estrogênio pertencem ao grupo de receptores que regulam a transcrição (p. 82). O hormônio gonadal feminino estradiol é agonista desses receptores. Há vários fármacos que podem produzir efeitos *antagonista-estrogênicos*. O interessante é que eles apresentam ação *agonista-estrogênica* em certos tecidos. A explicação provísória deriva da ideia de que cada ligação induz uma conformação específica no receptor estrogênico. O complexo ligante-receptor de estrogênio liga-se a coativadores ou correpresores em sequências de genes específicas. O padrão de coregulação varia de tecido a tecido, permitindo que cada MSRE gere uma atividade tecido-específica. Terapeuticamente, é importante notar que o padrão de efeito estrogênico ou antiestrogênico dentro desse grupo de fármacos difere entre cada fármaco do grupo de MSREs.

É útil caracterizar o perfil de atividade de um MSRE em comparação com o do estradiol, particularmente em relação aos efeitos vistos após a menopausa. Durante a administração crônica de estradiol, aumenta o risco de carcinoma endometrial; a coadministração de um progestogênio diminui esse efeito. Carcinomas de mama ocorrem com maior frequência, bem como as doenças tromboembólicas. O estradiol alivia os calores e as sudorações climatéricas com eficácia. Depois de um tratamento crônico, a incidência de fraturas ósseas por osteoporose (p. 348) reduz, evitando a perda da massa óssea dependente de estrogênio. Apesar disso, os estrogênicos não podem ser recomendados para esse propósito em virtude da relação risco-benefício desfavorável.

O **clomifeno** é um derivado estilbeno utilizado por via oral para o tratamento da infertilidade feminina. Devido à sua ação antagonista no receptor de estrogênio da adeno-hipófise, a retroalimentação inibidora da gonadotropina

pelo estradiol é suprimida. O consequente aumento da liberação de FSH induz aumento da maturação de folículos ovarianos. Por exemplo, o clomifeno pode ser utilizado contra a insuficiência do corpo lúteo associada a distúrbios da maturação folicular ou no tratamento da síndrome do ovário policístico. Como o uso é restrito a poucos dias durante o ciclo ovariano, os efeitos crônicos não precisam ser considerados.

O **tamoxifeno** é um derivado estilbeno utilizado no câncer de mama metastático para bloquear o estímulo estrogênico ao crescimento das células tumorais. O tamoxifeno também atua como antiestrogênico em relação às queixas do climatério, de forma que ele não as atenua, mas, sim, acentua. Ao mesmo tempo, ele revela efeitos estrogênicos agonistas que são preocupantes, como fatores de risco quando é empregado na profilaxia do câncer de mama.

O **raloxifeno** é aprovado para o tratamento e a profilaxia da osteoporose pós-menopausa. Como mostrado na tabela da ► Figura 29.9A, ele apresenta outros efeitos favoráveis e desfavoráveis. Com a mesma indicação, existem no mercado os MSREs *lasofoxifeno* e *bazedoxifeno*.

► **Antagonista de receptor de estrogênio.** O **fulvestranto** é um fármaco de reserva para o tratamento de carcinomas de mama dependentes de hormônio.

► **Antagonista de receptor de progestogênio** (► Fig. 29.9B). Aproximadamente uma semana depois da concepção, o embrião implanta-se no endométrio na forma de blastocisto. Pela secreção de gonadotropina coriônica humana (hCG), cujo efeito é similar ao do LH, o corpo amarelo e a secreção de progesterona se mantêm e, assim, impede-se a menstruação. A mifepristona é um antagonista nos receptores da progesterona e impede a manutenção do endométrio no início da gestação, atuando, consequentemente, como abortivo. O **modulador de receptor de gestágeno acetato de ulipristal** serve para contracepção de emergência se utilizado em até 5 dias após o coito sem proteção.

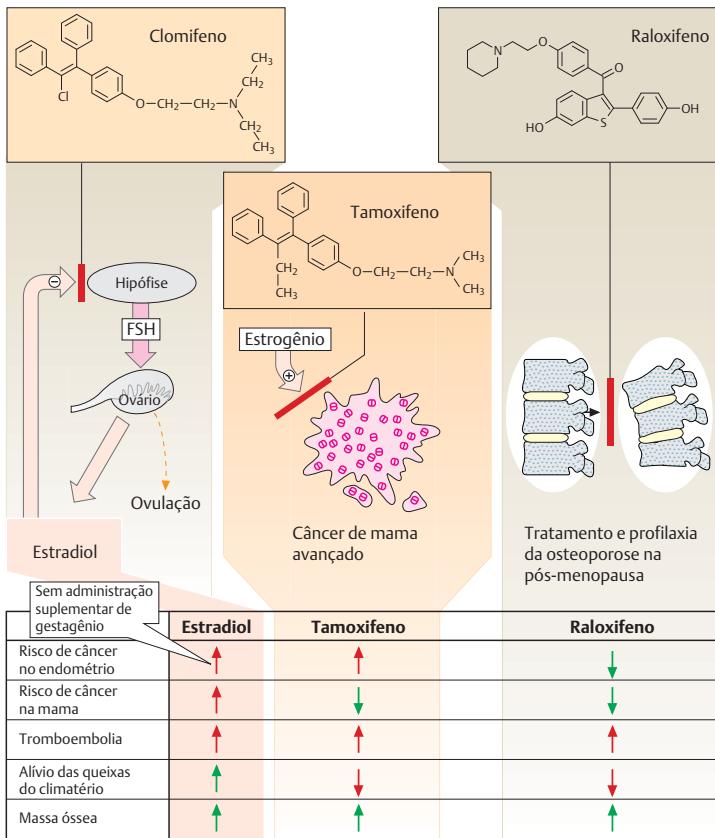
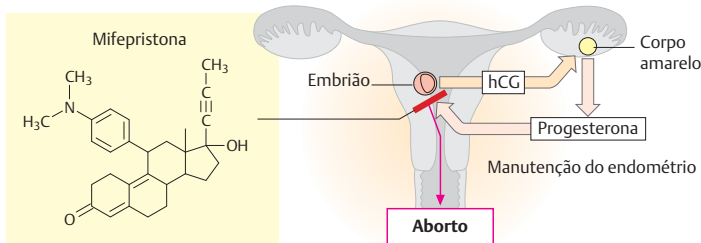
A. Moduladores seletivos de receptores de estrogênio (MSREs)**B. Antagonista do receptor de progesterônio**

Figura 29.9

Inibidores da aromatase

Os inibidores da aromatase constituem um outro "modo de ação" antiestrogênico que se baseia na inibição da produção de estrogênio. São utilizados principalmente no *tratamento do câncer de mama avançado* quando o tumor é sensível ao estrogênio e a paciente se encontra na menopausa.

► **Aromatase.** A enzima converte andrógenos, como testosterona e androstenediona, nos estrogênios estradiol e estrona. Essa reação envolve a clivagem do grupo metila no C_{10} e a aromatização do anel A. A aromatase é uma enzima que contém citocromo P450 (isoenzima CYP19). Durante a *fase fértil* da mulher, a maior parte dos estrogênios circulantes se origina nos ovários, onde o estradiol é sintetizado nas células granulosas do folículo terciário em maturação. As células da teca que circundam as células granulosas suprem os andrógenos precursores. O FSH estimula a produção de estrogênios devido a induzir a síntese da aromatase nas células granulosas. Uma isoforma da enzima 17β -hidroxiesteroide-desidrogenase (17β -HSD 1) estimula nos ovários a conversão da androstenediona em testosterona e da estrona em estradiol. Depois da menopausa, a *função ovariana* cessa. Contudo, os estrogênios não desaparecem por completo do sangue, já que continuam sendo produzidos em certos tecidos, em particular a partir do tecido adiposo subcutâneo, que produz estrona. Em cânceres de mama dependentes de hormônio, o crescimento é promovido dessa forma. Além disso, as próprias células cancerosas podem ser capazes de produzir estrogênios por meio da aromatase.

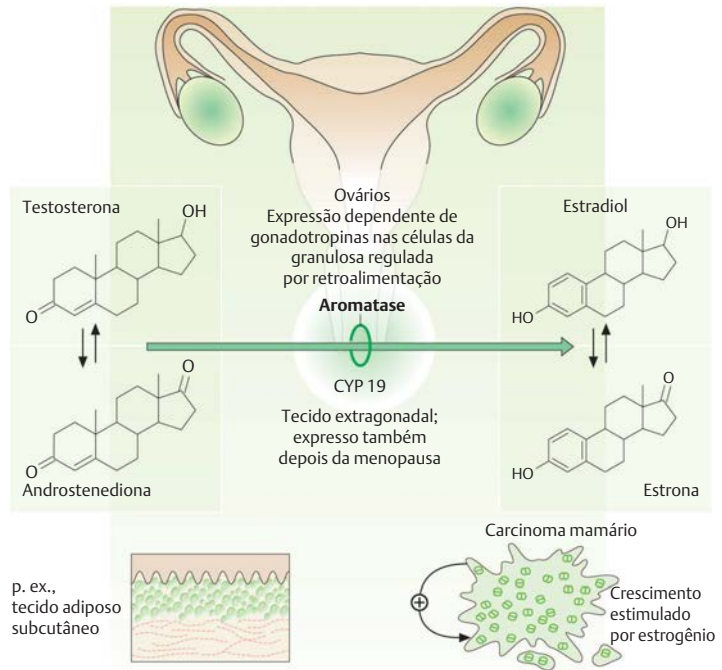
Note-se que a aromatase também ocorre e é importante no organismo masculino. Nos osteoblastos, a enzima atua como osteoanabólico e garante a produção de estradiol a partir de testosterona (p. 246).

► **Inibidores da aromatase.** Esses inibidores servem para eliminar a síntese extraovariana de estrogênio em pacientes com câncer de mama. Isso só é obtido com eficácia na pós-menopausa. No período fértil, a aromatase ovariana está envolvida no circuito dos hormônios sexuais femininos devido à sua dependência do FSH: uma diminuição na concentração de estradiol no sangue levaria ao aumento da liberação de FSH com um aumento compensador na síntese de aromatase e de estrogênios.

Dois grupos de inibidores podem ser distinguidos com base na estrutura química e em mecanismos de ação. Os *inibidores esteroides* (formestano e exemestano) ligam-se ao local de ligação androgênico da enzima e, na forma de produtos intermediários, originam uma inibição irreversível da enzima. Os *inibidores não esteroides* (anastrozol e letrozol) ligam-se em outro local da enzima e, por meio do seu anel triazol, interagem reversivelmente com o ferro heme do citocromo P450.

Entre os *efeitos adversos*, predominam queixas tipo climatéricas, refletindo a diminuição da concentração de estrogênios. Diferentemente dos moduladores seletivos de receptores de estrogênio, como o tamoxifeno, que é utilizado para as mesmas indicações, os inibidores da aromatase não promovem crescimento endometrial e não aumentam o risco de complicações tromboembólicas.

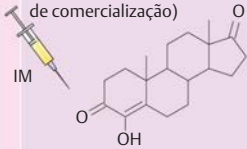
Inibidores da aromatase



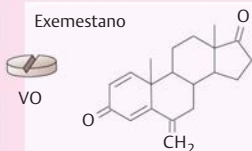
Inibidores

Esteroides

Formestano (retirado de comercialização)

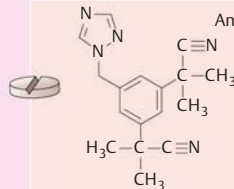


Exemestano



Não esteroides

Anastrozol



Letrozol

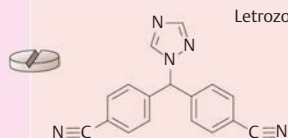


Figura 29.10

Diabetes melito

O diabetes melito ocorre quando existe deficiência da ação da **insulina** no metabolismo. O diabetes tipo 1 deve-se à falta das células β no pâncreas. O diabetes tipo 2 deve-se a uma resistência das células-alvo à insulina associada com uma incapacidade de aumentar a secreção do hormônio.

► **Preparados de insulina.** A insulina é sintetizada nas células β das ilhotas de Langerhans no pâncreas. É uma proteína (MM 5.800) que consiste em duas cadeias peptídicas ligadas por duas pontes dissulfeto; a cadeia A tem 21 aminoácidos, e a cadeia B tem 30. Com a ingestão de carboidratos nas refeições, a insulina é liberada no sangue, liga-se ao seu receptor, que é uma enzima ativada por ligante (p. 82), e estimula a captação e a utilização da glicose, por exemplo, nas células do fígado, tecido adiposo e músculo esquelético.

A insulina é utilizada no **tratamento de reposição do diabetes melito**.

A *insulina humana* (► Fig. 29.11A) atualmente pode ser produzida em quantidade suficiente por biotecnologia.

A *insulina recombinante* é produzida para modificar as propriedades farmacocinéticas (ver a seguir). É importante nesses análogos da insulina que a especificidade pelo receptor da insulina seja preservada, por exemplo, também com o receptor do IGF-1 = somatomedina C (p. 236), que pode promover a proliferação das células.

► **Controle da liberação desde o local da injeção até a corrente sanguínea** (► Fig. 29.11B). Como peptídeo, a insulina é imprópria para administração oral. Em geral, as preparações de insulina são injetadas por via SC. A duração da ação depende da velocidade de absorção do local de injeção até a corrente sanguínea.

Variações nas formas de apresentação

► **Solução de insulina.** A insulina dissolvida é denominada **insulina normal** ou **regular**. Nas emergências, no coma hiperglicêmico, pode ser administrada por via IV (principalmente por infusão, pois a injeção IV tem efeito muito breve). Nas injeções SC habituais, o efeito é evidente dentro de 15 a 20 minutos, alcança o máximo em cerca de 2 horas e dura por cerca de 6 horas.

► **Suspensões de insulina.** É injetada uma suspensão de partículas contendo insulina que se dissolvem lentamente no tecido subcutâneo e liberam a insulina para absorção (**insulinas de efeito prolongado**). As partículas podem ser preparadas mediante a formação de complexos pouco hidrossolúveis e apolares consistindo em insulina com carga negativa e um parceiro com carga positiva, como, por exemplo, a proteína policatiónica protamina. Na presença de zinco, a insulina cristaliza; o tamanho dos cristais determina a velocidade de dissolução. As *insulinas de efeito intermediário* atuam por tempo médio, e as *insulinas de tempo prolongado*, por 24 horas ou mais.

Variações na sequência de aminoácidos

► **Mutantes de insulina de efeito rápido.** Após injeção de solução de insulina regular, existem moléculas no local da injeção que formam agregados hexaméricos. Somente depois da desintegração em monômeros ocorre difusão para a circulação. Na *insulina lispro*, são trocados dois aminoácidos, diminuindo a propensão a formar agregados. Assim, a sua difusão do local de injeção é mais rápida, com início rápido e curta duração de efeito. A *insulina aspartate* e a *insulina glulisina* têm propriedades similares. As insulinas de efeito rápido são injetadas imediatamente antes da refeição, enquanto a insulina regular requer 15 a 30 minutos de intervalo entre a injeção e a refeição.

► **Análogos de insulina de efeito prolongado.** A alteração mais extensa dos aminoácidos da *insulina glargina* altera a carga elétrica da molécula. No pH 4 do injetável, ela está dissolvida; no pH dos tecidos, é pouco solúvel e precipita. A ressolubilização e difusão para a corrente sanguínea demora cerca de um dia.

A *insulina detemir* é um derivado biotecnológico e tem um resíduo ácido graxo C14 que retarda a liberação a partir do local de injeção e estimula a ligação à albumina. É utilizada uma ou duas vezes ao dia. "Construída" de modo similar (ácido graxo C16), a *insulina degludec* é utilizada uma vez ao dia.

A *insulina humana para inalação* não teve receptividade pelos médicos nem pelos pacientes.

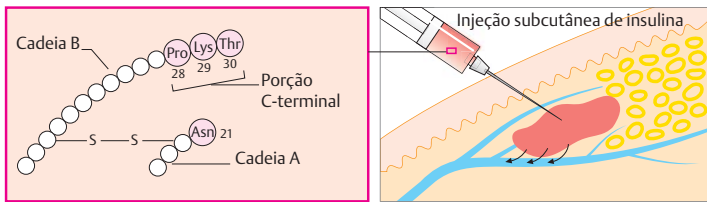
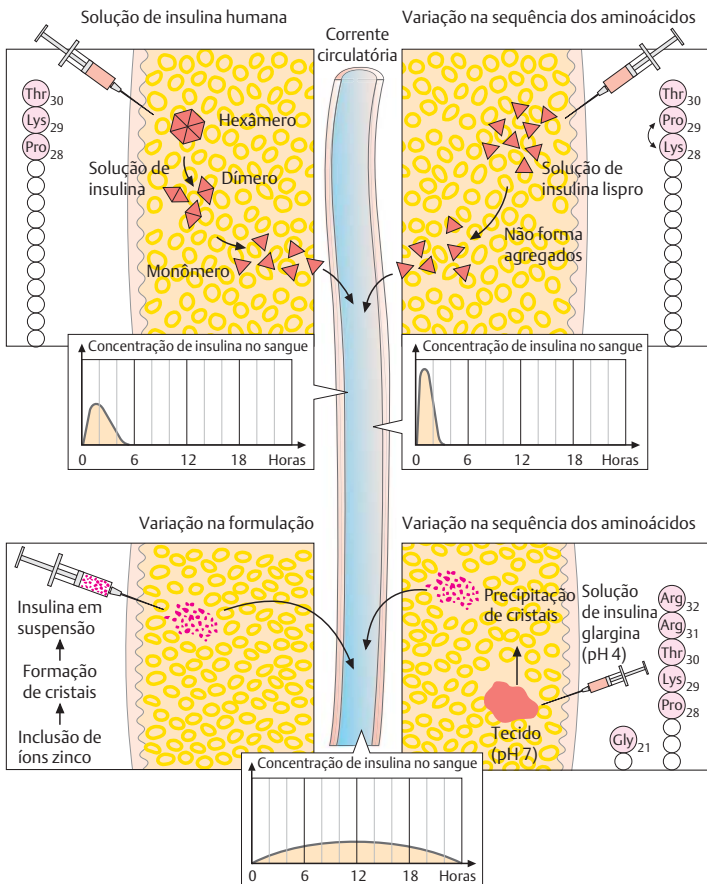
A. Insulina humana**B. Controle da liberação da insulina do local de injeção para a corrente sanguínea**

Figura 29.11

Tratamento do diabetes melito insulino dependente

► Patogênese e complicações (► Fig. 29.12A).

O diabetes melito tipo 1 manifesta-se, em geral, em crianças e adolescentes (diabetes melito juvenil); é causado pela destruição das células β produtoras de insulina no pâncreas. Uma predisposição genética, juntamente com um fator precipitante (infecção viral), pode iniciar uma reação autoimune contra as células β . Torna-se necessário repor insulina (dose diária ~ 40 U, equivalente a ~ 1,6 mg).

► **Objetivos do tratamento.** 1) Prevenção da hiperglicemia, o coma diabético que põe a vida em risco; 2) prevenção das doenças secundárias do diabetes originadas das lesões aos pequenos e grandes vasos (a "titulação" precisa do paciente é essencial para evitar os curtos períodos de hiperglicemia patológica, "picos de glicemia"); 3) evitar a dosagem excessiva de insulina que leva ao choque hipoglicêmico e também põe a vida em risco (distúrbios do SNC por falta de glicose).

► **Princípios terapêuticos.** Em indivíduos saudáveis, a quantidade de insulina é ajustada automaticamente à ingestão de carboidratos (CH) e, portanto, à glicemia. O estímulo crítico para a secreção é o aumento da glicemia. A refeição e a atividade física (aumento de captação de glicose pela musculatura, diminuição da demanda de insulina) são acompanhadas das correspondentes alterações na secreção de insulina.

► **Métodos de reposição de insulina (► Fig. 29.12B).** No diabético, a insulina pode, em princípio, ser administrada de forma similar à como ela é secretada no indivíduo saudável. Por exemplo, a administração de uma insulina de longa atuação tarde da noite gera um nível basal, enquanto uma insulina de efeito rápido é utilizada antes das refeições ("Conceito base-bólus"). A dose necessária é determinada com base na glicemia prévia medida pelo paciente e na demanda dependente da refeição. Esse regime (denominado *tratamento intensivo de insulina*) proporciona ao paciente mais flexibilidade para planejar suas atividades diárias. A precondição é tratar-se de um paciente cooperativo, capaz e aderente ao tratamento. Em outros

casos, será necessário um esquema de dosagem fixa (*insulinoterapia convencional*), como, por exemplo, uma injeção pela manhã e, ao anoitecer, uma associação de insulinas (mistura de insulina regular mais insulina em suspensão) em respectivas dosagens constantes (► Fig. 29.12A). Para evitar hipoglicemia ou hiperglicemia, a ingestão diária de carboidratos (CHs) deve ser sincronizada com a evolução da absorção da insulina do seu depósito SC: controle da dieta. A ingestão calórica deve ser distribuída (50% CH, 30% gordura e 20% proteínas) em pequenas refeições durante o dia (lanches), para obter um suprimento constante de CH, e uma refeição à noite. CHs de absorção rápida (doces, tortas) devem ser evitados (picos hiperglicêmicos) e substituídos pelos de digestão lenta.

Efeitos indesejados

A **hipoglicemia** emite sinais de advertência: taquicardia, intranquilidade, tremores, palidez, sudoração intensa. Alguns desses ocorrem devido à liberação do mobilizador de glicose, epinefrina. Contramedidas: administração de glicose, CH rapidamente absorvível por via oral (o diabético sempre deve ter uma preparação adequada ao alcance) ou 10 a 20 g de glicose IV em caso de perda de consciência; se necessário, injeção de glucagon, o hormônio hiperglicemiante pancreático.

Reações alérgicas são raras: por exemplo, no local de injeção pode ocorrer vermelhidão local e atrofia do tecido adiposo (*lipodistrofia*). A *lipo-hipertrofia* localizada pode ser evitada alternando os locais de injeção.

Mesmo com ótimo controle da glicemia, a administração SC de insulina não consegue imitar por completo a situação fisiológica. Em indivíduos saudáveis, a glicose absorvida e a insulina liberada do pâncreas alcançam simultaneamente o fígado em altas concentrações, obtendo-se uma eficaz eliminação pré-sistêmica das duas substâncias. No diabético, a injeção SC de insulina se distribui de forma uniforme pelo organismo. Como a concentração de insulina no sangue que supre o fígado não pode aumentar, menos glicose é extraída do sangue portal. Uma maior quantidade de glicose entra nos tecidos extra-hepáticos, onde terá de ser utilizada.

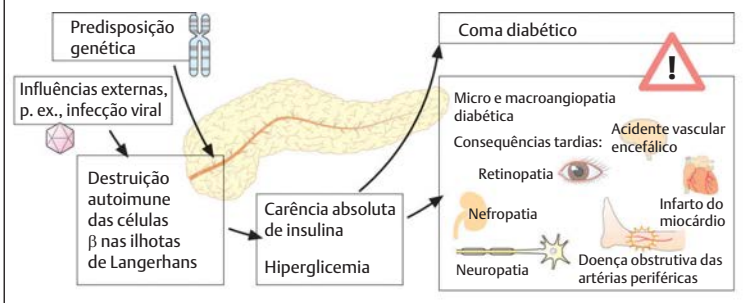
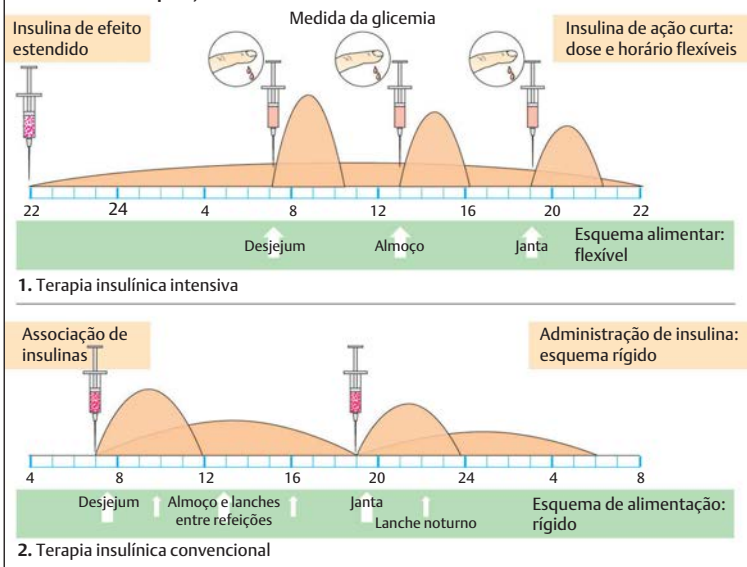
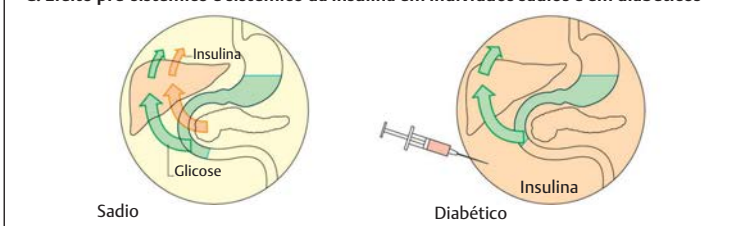
A. Diabetes melito tipo 1: patogênese e complicações**B. Métodos de reposição da insulina****C. Efeito pré-sistêmico e sistêmico da insulina em indivíduos saudáveis e em diabéticos**

Figura 29.12

Diabetes melito tipo 2

Nesta doença ocorre uma deficiência relativa de insulina: em contrapartida ao aumento da demanda, ocorre diminuição da secreção de insulina. No passado, o diabetes tipo 2 era típico em adultos obesos. Contudo, o conceito "diabetes da maturidade" tornou-se inadequado: com a crescente frequência de crianças e jovens obesos, a média de idade dos doentes reduziu.

A causa do **aumento na demanda de insulina** é uma **resistência à insulina** dos órgãos-alvo. A diminuição da eficácia da insulina deve-se à redução na densidade de receptores de insulina nos tecidos-alvo e à diminuição da eficácia da transdução do sinal nos complexos insulina-receptor. É possível que a obesidade cause diminuição da sensibilidade dos órgãos-alvo à insulina devido ao maior armazenamento de triglicerídeos. O aumento da concentração de insulina pode compensar a perda da sensibilidade. Na ► Figura 29.13A, essa situação é representada esquematicamente pela menor densidade de receptores. No paciente obeso, a máxima ligação possível (platô da curva) é deslocada para baixo, um indicativo da redução do número de receptores. Em baixas concentrações de insulina, ocorrem, de forma proporcional, menos ligações, em comparação à situação-controle (massa corporal normal). Para um determinado efeito metabólico (p. ex., a "digestão" de um pedaço de torta), um certo número de receptores precisa ser ocupado pela insulina. Como mostrado nas curvas de ligação (linhas interrompidas), isso ainda pode ser alcançado com um número menor de receptores, mas somente com concentrações mais altas de insulina.

► **Desenvolvimento do diabetes melito tipo 2 (► Fig. 29.13B).** O indivíduo com massa corporal normal (à esquerda) ingere uma certa quantidade de carboidratos; para manter a glicemia na faixa fisiológica, a quantidade necessária de insulina é liberada no sangue. Comparado com o indivíduo normal, o obeso com resistência à

insulina, sob carga equivalente de carboidratos, precisa de uma liberação maior de insulina de forma contínua (curvas alaranjadas) para evitar o aumento excessivo da glicemia (curvas verdes). Quando a **capacidade secretora de insulina do pâncreas diminui**, o primeiro sinal é o aumento da glicemia durante a carga de glicose (diminui a tolerância à glicose, "diabetes melito latente"). Conforme a capacidade de secretar insulina diminui, nem o nível de jejum (basal) consegue ser mantido (diabetes franco, manifesto).

► **Tratamento.** A restrição calórica (dieta) para reduzir a massa corporal está associada ao aumento na responsividade à insulina, mesmo antes de alcançar o peso normal. Além disso, atividades físicas são importantes pois aumentam a utilização periférica de glicose. Quando as alterações no estilo de vida são insuficientes na correção da condição diabética, é indicado o tratamento com antidiabéticos orais (p. 262).

A primeira opção de tratamento é a diminuição de massa corporal, não a administração de fármacos!

Fala-se em **síndrome metabólica** quando pelo menos três dos seguintes cinco fatores de risco podem ser identificados em um paciente:

1. Hiperglicemia;
2. Hiperlipemia;
3. Obesidade;
4. Níveis baixos de HDL;
5. Hipertensão.

A obesidade e a resistência à insulina parecem ter o papel mais importante no processo fisiopatológico. A hiperinsulinemia resultante induz o aumento da pressão arterial e provavelmente também uma hipertigliceridemia associada a uma hipercolesterolemia com um quociente LDL/HDL desfavorável. Essa combinação de fatores de risco reduz a expectativa de vida e justifica a intervenção terapêutica. A síndrome metabólica tem alta prevalência; em países industrializados, acredita-se que alcance cerca de 20% dos adultos.

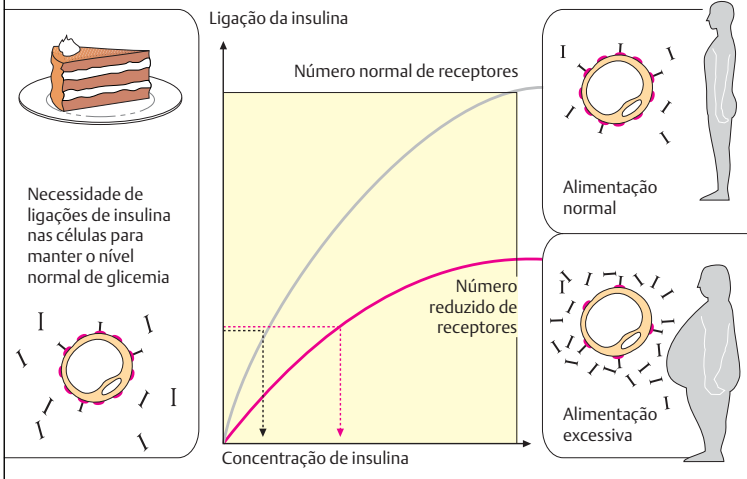
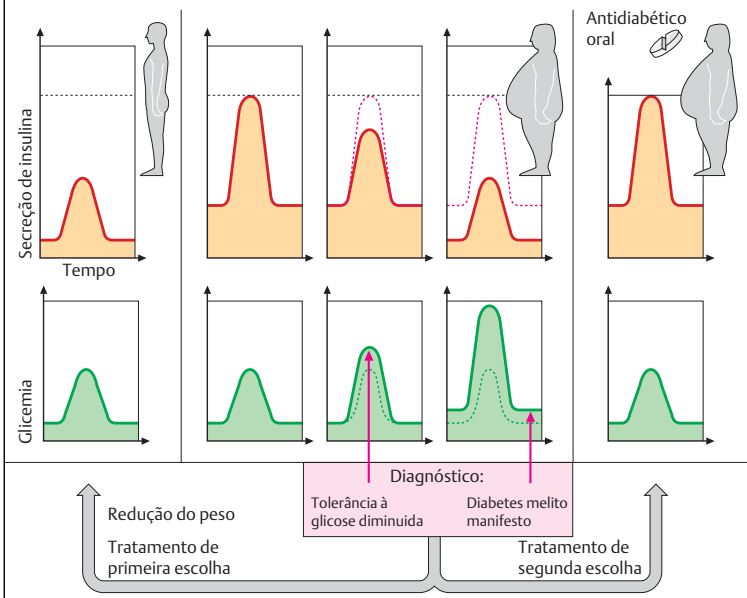
A. Concentração e ligação de insulina em indivíduos normais e obesos**B. Desenvolvimento de diabetes do tipo 2**

Figura 29.13

Antidiabéticos orais

Em princípio, a concentração de glicose no sangue é o equilíbrio entre a entrada, principalmente a partir do fígado e dos intestinos, e a saída de glicose da circulação para os tecidos e órgãos consumidores. Na ► Figura 29.14A, os fármacos disponíveis para diminuir a glicemia estão agrupados esquematicamente em relação a esses dois processos.

A **metformina** é um **derivado biguanida**. O mecanismo subjacente a esse efeito não é totalmente compreendido. A diminuição da liberação de glicose pelo fígado parece ser um dos efeitos principais. A metformina não aumenta a liberação de insulina e, por isso, não promove hiperinsulinemia. Não há risco de hipoglicemia. A metformina é eficaz como monoterapia no diabetes tipo 2 de pacientes obesos. Pode ser associada a outros antidiabéticos orais, bem como à insulina. Os efeitos adversos frequentes incluem: anorexia, náuseas e diarreia. A superprodução de ácido láctico (acidose láctica) é um efeito adverso raro, mas perigoso. A metformina é contraindicada na insuficiência renal (ocorre acúmulo), bem como em doenças que são acompanhadas de hipoxia (p. ex., insuficiência cardíaca grave, insuficiência respiratória) e, por isso, não deve ser administrada em pacientes idosos.

Os **antidiabéticos orais do tipo sulfonilureia** estimulam a liberação de insulina das células β pancreáticas. Eles inibem os *canais de K^+ acionados por ATP* e causam despolarização das membranas. Normalmente, esses canais proteicos são fechados quando os níveis intracelulares de glicose aumentam – e, com isso, os de ATP também. A glibenclâmida e a glimepirida pertencem a essa classe. É necessário ajustar a dosagem do antidiabético oral com a ingesta calórica. O efeito adverso mais significativo é a hipoglicemia. O reforço do efeito pode resultar de interação medicamentosa: deslocamento do antidiabético dos locais de ligação nas proteínas plasmáticas, por exemplo, pelas sulfonamidas ou pelo ácido acetilsalicílico.

A *repaglinida* e a *nateglinida* apresentam o mesmo mecanismo das sulfonilureias, mas diferem na estrutura química. Após administração oral, o efeito instala-se e diminui também

rapidamente. Por isso, as glinidas podem ser ingeridas logo antes da refeição.

Mimetizadores da secreção. A administração enteral de glicose promove liberação de insulina mais intensa do que a administração parenteral. O enterormônio “peptídeo tipo glucagonio-1” (GLP-1) estimula a secreção de insulina e pertence à família das “secretinas”. Além disso, esse hormônio retarda o esvaziamento gástrico e reduz o apetite. *Exenatida*, *liraglutida* e *liraglutida* são secretores análogos metabolicamente estáveis (“secretor-mimético direto”). *Sitagliptina*, *vildagliptina* e outras *gliptinas* inibem a dipeptidil peptidase-4 (DPP4) que metaboliza rapidamente o GLP-1 (“secretor-mimético indireto”).

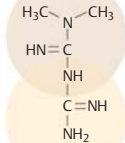
“**Glitazona**” é uma denominação abreviada para os derivados de tiazolidinadionas. Elas são agonistas nos receptores ativados pelo proliferador de peroxissomo do subtipo γ (PPAR γ), um receptor regulador da transcrição. O PPAR γ exerce efeitos em vários tipos de células, de forma que não há especificidade do efeito contra o diabetes tipo 2. Como resultado, eles promovem a maturação dos pré-adipócitos em adipócitos, aumentam a sensibilidade à insulina e aumentam a captação celular de glicose. Além do tecido adiposo, o músculo esquelético também é afetado. Os efeitos adversos incluem aumento de massa corporal, retenção de líquidos e insuficiência cardíaca. Foi descrito aumento do risco de infarto cardíaco e de fraturas ósseas. Em alguns países, somente a pioglitazona continua no mercado.

A **inibição da reabsorção renal de glicose** por meio da *dapagliflozina*, bem como da *cana-gliflozina* e da *empagliflozina*, introduz um mecanismo novo e interessante para a diminuição da glicemia.

A **acarbose** é um inibidor da α -glicosidase (localizada na borda em escova do epitélio intestinal) que libera glicose dos dissacarídeos. A acarbose *retarda* a hidrólise de carboidratos e, assim, a absorção de glicose. Devido ao aumento da fermentação dos carboidratos pelas bactérias intestinais, podem ocorrer diarreia e flatulência. O *miglitol* tem efeito similar, mas é absorvido no intestino.

A. Antidiabéticos orais

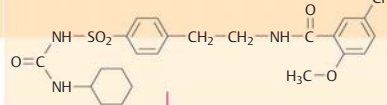
Metformina, um derivado da biguanida



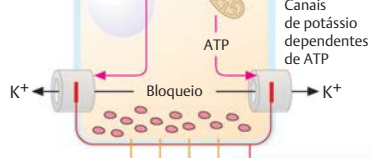
Inibe a liberação hepática de glicose

Acidose láctica

Glibenclamida, um derivado da sulfonilureia



Célula β do pâncreas



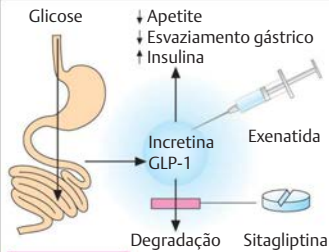
Hipoglicemia

Fígado

Glicose sanguínea

Utilização

Intestino



Acarbose, um tetrossacarídeo "falso"

Dissacarídeo

α-Glicosidase

Glicose

Reduz a captação intestinal de glicose

Complicações intestinais

Rosiglitazona, um derivado tiazolidínico

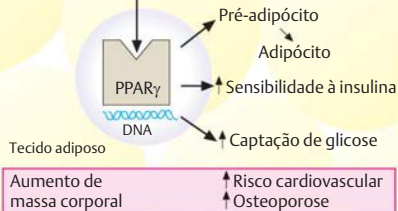
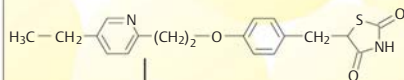


Figura 29.14

Fármacos para manter a homeostasia do cálcio

No repouso, a concentração intracelular de íons de cálcio livre (Ca^{2+}) é mantida em $0,1 \mu\text{M}$ (p. 146) para os mecanismos envolvidos. Durante a excitação, um aumento transitório de até $10 \mu\text{M}$ provoca a contração nas células musculares (acoplamento eletromecânico) e secreção nas células glandulares (acoplamento eletrosecretor). O conteúdo celular de cálcio está em equilíbrio com a concentração extracelular (cerca de $1.000 \mu\text{M}$), bem como com a fração de cálcio ligado às proteínas plasmáticas. Junto com o fosfato, o Ca^{2+} pode cristalizar na forma de hidroxiapatita, o mineral ósseo. Os osteoclastos são fagócitos que liberam Ca^{2+} pela reabsorção dos ossos. Pequenas alterações na concentração de Ca^{2+} extracelular podem alterar funções orgânicas: a excitabilidade do músculo esquelético aumenta acentuadamente se o Ca^{2+} diminui (p. ex., na tetania de hiperventilação). Há três hormônios para manter constante a concentração extracelular de Ca^{2+} no organismo.

O **hormônio vitamina D** é derivado do *colecalciferol* (vitamina D). A vitamina D também pode ser produzida pelo organismo; ela é formada na pele a partir do desidrocolesterol durante a irradiação com luz UV. Na falta de radiação solar, a ingestão torna-se essencial, sendo o óleo de fígado de bacalhau uma fonte rica. Metabolicamente, o *hormônio vitamina D* ativo resulta de duas hidroxilações: no fígado, na posição 25 (\rightarrow calcifediol), e depois nos rins, na posição 1 (\rightarrow calcitriol = hormônio vitamina D). A primeira hidroxilação depende da homeostasia do Ca^{2+} e é estimulada pelo paratormônio, bem como pela queda da concentração de Ca^{2+} e fosfato no sangue. O hormônio vitamina D promove a absorção do Ca^{2+} e do fosfato no intestino e suas reabsorções nos rins. Como resultado do aumento da concentração do Ca^{2+} e do fosfato no sangue, há tendência de esses íons se depositarem no osso na forma de cristais de hidroxiapatita. Na deficiência de vitamina D, a mineralização do osso é insuficiente (raquitismo, osteomalácia). O **uso terapêutico** visa à *substituição*. Na maioria das vezes, é administrada vitamina D. Na doença

hepática, pode ser indicado calcifediol e, na doença renal, calcitriol. A **dosagem excessiva** pode produzir hipercalcemia com depósito de cálcio nos tecidos (particularmente rins e vasos sanguíneos): calcinose.

O polipeptídeo **paratormônio** é liberado pelas glândulas paratireoides quando a concentração plasmática de Ca^{2+} cai. Ele *estimula* os osteoclastos a aumentar a reabsorção óssea e, nos rins, promove a reabsorção de cálcio e a excreção de fosfato. Conforme a concentração de fosfato diminui no sangue, diminui a tendência de o Ca^{2+} se depositar como mineral ósseo. Na *deficiência de paratormônio*, a vitamina D pode ser utilizada como um substituto que é eficaz por via oral, diferentemente do paratormônio. A *teriparatida* é um derivado recombinante, encurtada do paratormônio, que contém a porção necessária para se ligar ao receptor. Pode ser utilizada no tratamento da osteoporose pós-menopausa e promove a formação óssea. Embora esse efeito pareça paradoxal em comparação com o hiperparatireoidismo, ele parece resultar do modo especial de administração: a injeção SC diária única praticamente gera uma estimulação pulsátil. Isso também pode ser obtido atualmente com uma injeção diária do paratormônio. O *cinacalcete* freia a atividade das glândulas paratireoides pois atua alostericamente, tornando os receptores hipersensíveis ao Ca^{2+} extracelular. Pode ser utilizado no tratamento do hiperparatireoidismo.

O polipeptídeo **calcitonina** é secretado pelas células C da tireoide durante a hipercalcemia iminente. Ele diminui o nível plasmático elevado de Ca^{2+} mediante a *inibição da atividade osteoclástica*. É utilizado, entre outras indicações, para a hipercalcemia e a osteoporose. Deve ser ressaltado que a injeção de calcitonina pode produzir um *efeito analgésico prolongado* que alivia dores ósseas intensas.

A **hipercalcemia** pode ser tratada com: (1) administração de solução de NaCl (0,9%) mais furosemda \rightarrow \uparrow excreção renal de cálcio; (2) os inibidores de osteoclastos, calcitonina e clodronato (um bifosfonato) \rightarrow \downarrow da mobilização de cálcio ósseo; e (3) glicocorticoides.

A. Homeostasia do cálcio no organismo

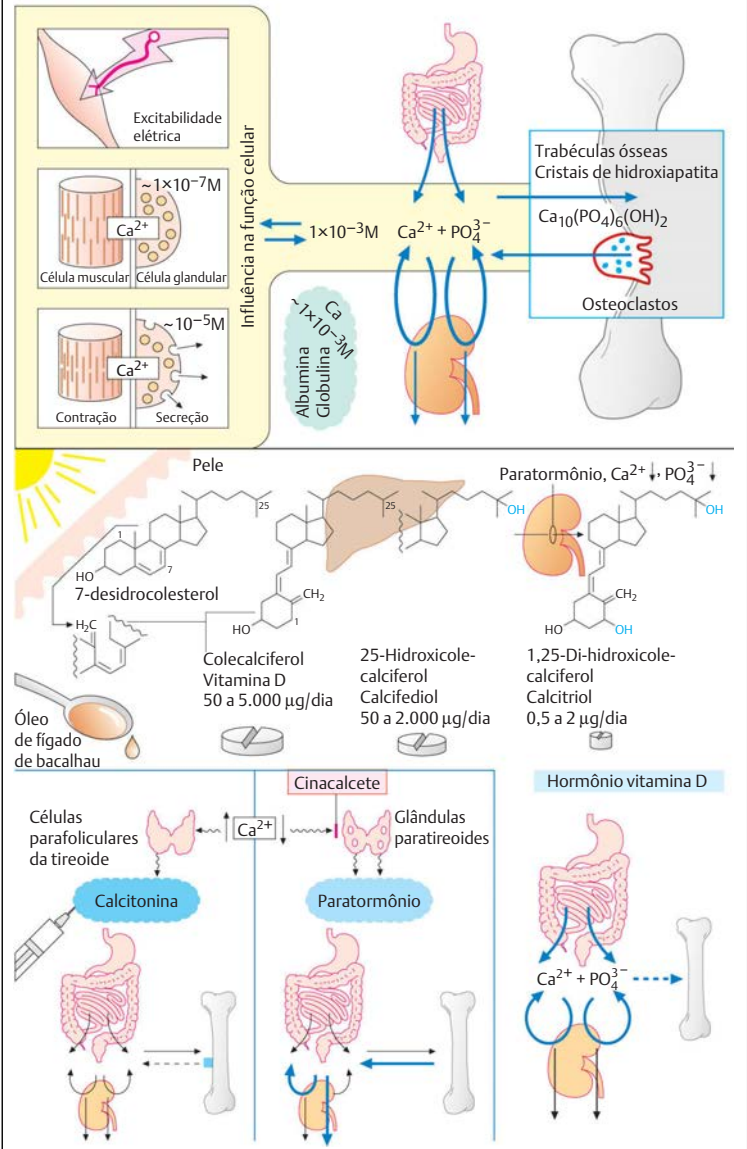


Figura 29.15

Antibacterianos

Quando as bactérias ultrapassam as barreiras cutâneas ou mucosas e penetram nos tecidos corporais, estamos diante de uma *infecção bacteriana*. Com frequência, o organismo consegue ter êxito na remoção das invasoras por meio de uma resposta imune, sem manifestar sinais de doença. Contudo, certos patógenos desenvolveram estratégias sofisticadas. Embora sejam captados pelas células do hospedeiro pela fagocitose regular, são capazes de impedir a fusão subsequente do fagossomo com o lisossomo e, dessa forma, evitam ser destruídos. Nesse vacúolo, que é permeável a nutrientes (aminoácidos, açúcares), o microrganismo é capaz de crescer e se multiplicar até que a célula morra e libere os patógenos que infectam novas células do hospedeiro. Essa estratégia é utilizada, por exemplo, por espécies de *Chlamydia*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, *Toxoplasma gondii*, tipos de *Salmonella* e espécies de *Leishmania*. É fácil entender que um tratamento farmacológico objetivo é particularmente difícil nesses casos, já que o fármaco primeiro deve atravessar a membrana celular e, então, a membrana vacuolar para alcançar a bactéria. Se a bactéria se multiplicar mais rapidamente do que as defesas orgânicas possam eliminá-la, desenvolve-se uma *doença infecciosa* com sinais inflamatórios, como, por exemplo, feridas infecciosas purulentas ou infecção do trato urinário. Para o tratamento, são adequados fármacos que lesam as bactérias e, assim, impedem sua multiplicação sem, contudo, prejudicar as células do organismo hospedeiro (► Fig. 30.1.1).

Lesões bacterianas específicas são particularmente possíveis quando o fármaco interfere em um processo metabólico que existe nas bactérias, mas não nas células humanas. De forma objetiva, isso acontece com os inibidores da síntese da parede bacteriana, pois as células humanas ou animais não têm parede celular.

Os **pontos de ataque dos antibacterianos** são ilustrados em forma de esquema em uma célula bacteriana grosseiramente simplificada, representada na ► Figura 30.1.2.

Os efeitos dos antibacterianos podem ser observados *in vitro* (► Fig. 30.1.3): as bactérias multiplicam-se em um meio de cultura sob condições controladas. Se o meio contém um antibacteriano, podem ser observados dois efeitos: (1) a bactéria morre – **efeito bactericida** – ou (2) a bactéria sobrevive, mas não se multiplica – **efeito bacteriostático**. Embora ocorram variações sob condições terapêuticas, os diferentes fármacos podem ser classificados de acordo com seu modo de ação primário (tons coloridos na ► Fig. 30.1.2).

Quando o crescimento bacteriano se mantém inalterado mesmo com o antibacteriano, estamos diante de **resistência** das bactérias. Isso pode ocorrer porque certas características metabólicas conferem insensibilidade natural ao fármaco por uma cepa particular de bactérias (*resistência natural*). Dependendo de o fármaco afetar poucos ou inúmeros tipos de bactérias, aplicam-se os termos **espectro estreito** (p. ex., benzilpenicilina) ou **espectro amplo** (p. ex., tetraciclina). Sob a influência dos antibacterianos, cepas bacterianas naturalmente suscetíveis podem ser transformadas em resistentes (**resistência adquirida**), quando uma alteração genética aleatória (mutação) dá origem a bactérias resistentes. Sob influência do fármaco, as bactérias suscetíveis morrem, enquanto as bactérias mutantes se multiplicam livremente. Quanto mais frequentemente um antibacteriano é administrado, mais provável é o aparecimento de cepas resistentes (p. ex., cepas hospitalares com resistência múltipla).

A resistência também pode ser adquirida quando o DNA responsável pela ausência de suscetibilidade (denominado *plasmídeo de resistência*) é transferido para outras bactérias por conjugação ou transdução.

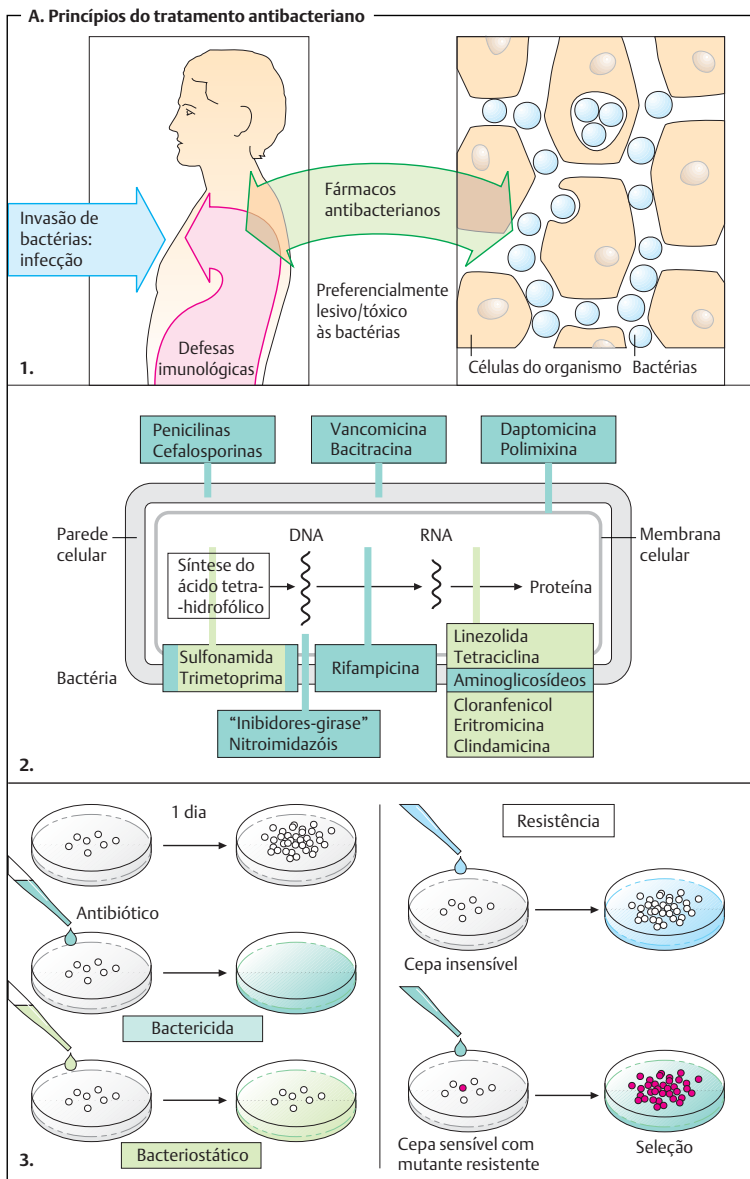


Figura 30.1

Inibidores da síntese da parede celular

Na maioria das bactérias, a parede celular envolve a célula como uma armadura rígida que a protege contra influências externas nocivas e impede a ruptura da membrana plasmática pela elevada pressão osmótica interna. A estabilidade estrutural da parede celular deve-se principalmente à **treliça de mureína (peptidoglicano)**, que consiste em elementos básicos unidos que formam uma grande macromolécula. Cada unidade básica contém dois aminoácidos, a *N*-acetilglucosamina e o ácido *N*-acetilmurâmico ligados entre si; o último integra uma cadeia peptídica. Essas substâncias são sintetizadas na bactéria, transportadas para fora por meio da membrana celular e montadas como ilustrado no esquema. A enzima transpeptidase faz as ligações cruzadas das cadeias peptídicas de cadeias de aminoácidos adjacentes. Nas bactérias que se comportam como **gram-negativas** no método de coloração, a camada de mureína está recoberta por uma *membrana adicional*. Essa camada bloqueia o acesso de muitos antibióticos às bactérias gram-negativas. A membrana é constituída de uma dupla camada de fosfolípidos onde se inserem proteínas (entre elas as proteínas transportadoras, que permitem a passagem de certos antibióticos) e lipopolissacarídeos.

Os **inibidores da síntese da parede celular** são antibacterianos apropriados devido às células animais, incluindo as humanas, não possuírem parede celular. Os fármacos exercem ação **bactericida** nos microrganismos em multiplicação. Os membros dessa classe incluem os antibióticos β -lactâmicos como *penicilinas*, *cefalosporinas* e β -lactâmicos atípicos, além da *bacitracina* e da *vancomicina*.

► **Penicilinas** (► Fig. 30.2A). O fármaco de origem desse grupo é a **benzilpenicilina (penicilina G)**, que é obtida da cultura de fungos tipo bolor, originalmente do *Penicillium notatum*. A benzilpenicilina contém a estrutura básica comum a todas as penicilinas, o **ácido 6-aminopenicilânico (6-APA)** com um anel β -lactâmico de quatro membros. O 6-APA não tem atividade antibacteriana. As penicilinas desorganizam a síntese da parede celular devido a inibirem irreversivelmente a **transpeptidase**.

Quando as bactérias estão na fase de crescimento e replicação, as penicilinas são bactericidas; como resultado do defeito na parede celular, as bactérias incham e rompem.

As penicilinas, em geral, são bem toleradas pelas pessoas; a **dose diária** de benzilpenicilina pode variar de cerca de 0,6 g IM (= 10^6 unidades internacionais = 1 Mega UI) a 60 g por infusão. O **efeito adverso** mais significativo é a *reação alérgica* (incidência de até 5%), com manifestações que variam de erupções cutâneas a choque anafilático (em menos de 0,05% dos pacientes). Em casos de alergia comprovada, os fármacos em questão são contraindicados. Podem ocorrer **efeitos neurotóxicos**, principalmente convulsões, se o cérebro for exposto a concentrações bastante elevadas devido, por exemplo, à injeção IV muito rápida de dose alta ou por injeção direta no líquido cefalorraquidiano.

A benzilpenicilina sofre rápida **eliminação** renal pelo sistema excretor de ânions orgânicos praticamente na forma inalterada ($t_{1/2}$ no plasma de cerca de 30 minutos).

Para aumentar o intervalo entre as dosificações e assegurar a concentração antibacteriana necessária, as penicilinas podem ser administradas em *dosagens elevadas* (graças ao amplo índice terapêutico). Além disso, existem *preparações de depósito* para injeção IM (duração da ação da benzilpenicilina procaína: 1 dia; benzilpenicilina benzatina: 7 a 28 dias). A administração simultânea de probenecida (atualmente obsoleta) para *inibir o transporte renal de ânions* retarda a excreção.

Embora muito bem tolerada, a **benzilpenicilina tem desvantagens** (► Fig. 30.2A) que limitam sua utilidade terapêutica: (1) ela é inativada pelo suco gástrico, que quebra o anel β -lactâmico, obrigando a administração parenteral; (2) o anel β -lactâmico também pode ser rompido por enzimas bacterianas (β -lactamases), em particular as penicilinases, que podem ser produzidas principalmente por cepas de estafilococos, tornando-as resistentes à benzilpenicilina; e (3) o espectro antibacteriano é estreito. Ele compreende várias bactérias gram-positivas e cocos gram-negativos, bem como o agente da sífilis, mas vários patógenos gram-negativos não são afetados.

A. Benzilpenicilina: origem, estrutura e mecanismo de ação

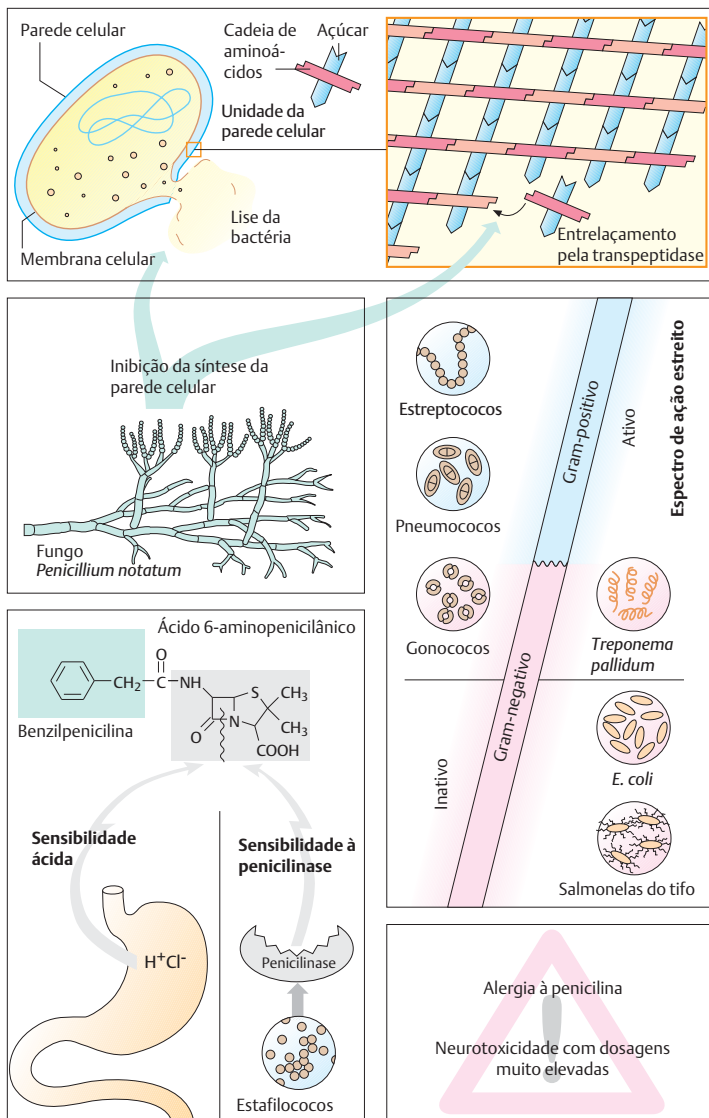


Figura 30.2

Os **derivados da benzilpenicilina** com distintos substituintes no 6-APA apresentam as seguintes **vantagens** (► Fig. 30.3A):

1. **Resistência a ácido**, o que permite a administração oral, desde que seja possível a absorção enteral. Muitos dos derivados mostrados na ► Figura 30.3A podem ser administrados por via oral. A *fenoximetilpenicilina* (penicilina V) apresenta propriedades antibacterianas similares às da benzilpenicilina.
2. Devido à sua **resistência à penicilinase**, as *isoxazolilpenicilinas* (oxacilina, flucloxacilina) são adequadas para o tratamento por via oral de infecções causadas por estafilococos produtores de penicilinase.
3. **Espectro ampliado**: a *aminopenicilina amoxicilina* é eficaz contra vários microrganismos gram-negativos, como, por exemplo, colibactérias ou *Salmonella typhi*.

A amoxicilina é acidorresistente e bem absorvida no trato gastrointestinal por utilizar um transportador de dipeptídeos. O congêneres ampicilina é absorvido em uma proporção inferior a 50% e, por isso, causa maior lesão à flora microbiana intestinal (efeito adverso: diarreia) e só deveria ser administrado por via parenteral.

Um espectro ainda mais amplo entre as gram-negativas (p. ex., incluindo bactérias pseudomonas) é apresentado pelas *acilaminopenicilinas* (mezlocilina, piperacilina), que não são ácido-estáveis nem penicilinaserresistentes.

As penicilinas suscetíveis à penicilinase conseguem ser ativas contra os produtores de penicilinasas quando são administradas junto com um inibidor de β -lactamase. Estes não têm atividade antibacteriana isoladamente, mas bloqueiam a enzima de modo irreversível: *ácido clavulânico*, *sulbactam* e *mezlocilina*.

► **Cefalosporinas** (► Fig. 30.3A). Esses antibióticos β -lactâmicos também são produtos de fungos e têm atividade bactericida em virtude da **inibição da transpeptidase**. A estrutura básica comum é o ácido 7-aminocefalosporânico, exemplificado pela *cefalexina* (retângulo cinza). As cefalosporinas são ácido-estáveis, mas muitas são pouco absorvidas. Por terem de ser administradas por via parenteral, a maioria – incluindo as com alta atividade – é utilizada

apenas em ambiente hospitalar. Outras, como, por exemplo, a cefalexina, são adequadas para administração oral. As cefalosporinas são penicilinaserresistentes, mas existem microrganismos produtores de cefalosporinas. Contudo, alguns derivados também são resistentes a essa β -lactamase. As cefalosporinas são antibacterianos de amplo espectro. Os derivados mais novos (p. ex., cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, ceftarolina) também são eficazes contra patógenos resistentes a vários outros antibacterianos. A maioria das cefalosporinas é bem tolerada por pessoas. Enquanto todas podem causar reações alérgicas, algumas também podem causar lesão renal, intolerância ao álcool e sangramentos (por antagonismo da vitamina K).

Os **β -lactâmicos atípicos** são antibióticos de reserva para os casos em que as benzilpenicilinas e as cefalosporinas não são efetivas ou toleradas. O **carbapenemo imipeném**, depois de sofrer filtração glomerular, é inativado por uma desidropeptidase presente na borda em escova no lúmen do túbulo proximal. A associação com o inibidor enzimático cilastatina o protege e mantém sua eficácia nas vias urinárias. O *meropeném* e *doripeném* são resistentes a essa inativação e menos tóxicos ao SNC.

No **monobactamo aztreonam**, a estrutura central se limita ao anel β -lactâmico.

► **Outros inibidores da síntese da parede bacteriana**. Os antibióticos bacitracina e vancomicina interferem no transporte de peptidoglicanos por meio da membrana citoplasmática e atuam somente contra bactérias gram-positivas. A **vancomicina** é um glicopeptídeo microbiano com aminoácidos incomuns e, por isso, não é hidrolisável no trato gastrointestinal. Pode ser utilizada por via oral contra inflamações intestinais que ocorrem como complicação do tratamento antibacteriano (enterocolite pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile*). Contra infecções por cocos gram-positivos que são resistentes a antibacterianos mais bem tolerados, pode ser utilizada a vancomicina por via sistêmica, mas com risco elevado de perdas auditivas.

A **bacitracina** é uma mistura polipeptídica muito nefrotóxica e só é empregada em uso local.

A. Inibição da síntese da parede celular





















	Usos	β -Lactamase	Espectro	Observações
Penicilinas <chem>O=C(NC(=O)SC(C)(C)C(=O)O)CCc1ccc(F)c(Cl)c1</chem> Penicilina V <chem>O=C(NC(=O)SC(C)(C)C(=O)O)CCc1cc2c(c1)nc(C)c2O</chem> Flucloxacilina (isoxazolil-penicilina) <chem>O=C(NC(=O)SC(C)(C)C(=O)O)CCc1ccc(O)c(c1)CN</chem> Amoxicilina (amino-penicilina) <chem>O=C(NC(=O)SC(C)(C)C(=O)O)CCc1ccccc1CN</chem> Ampicilina <chem>O=C(NC(=O)SC(C)(C)C(=O)O)CCc1ccccc1NC(=O)N2C(=O)NC(=O)N2C</chem> Piperacilina (acilamino-penicilina)				
		Sensível		Espectro igual ao da benzilpenicilina G, mas acidorresistente
		Penicilinaserresistente		Acidorresistente
		Suscetível		Absorção por meio do transportador intestinal dipeptídico
		Suscetível		Acidorresistente, mas mal absorvido do trato gastrointestinal
		Suscetível		Também atinge gram-negativos problemáticos como pseudomonas
Cefalosporina <chem>O=C(NC(=O)SC(C)(C)C(=O)O)CCc1ccccc1N</chem> Cefalexina <chem>O=C(NC(=O)SC(C)(C)C(=O)O)CCc1ccccc1N</chem> Ceftazidima				
		Penicilinaserresistente, suscetível à cefalosporinase		"1ª geração"
		Resistente		"3ª geração" também atinge microrganismos problema
Carbapenemo <chem>O=C(NC(=O)SC(C)(C)C(=O)O)CCc1ccccc1N</chem> Imipeném				
		Resistente (foram descritos microrganismos produtores de carbapenemase)		Espectro muito amplo Antibacteriano de reserva (+ cilastatina)
Monobactamo <chem>O=C(NC(=O)SC(C)(C)C(=O)O)CCc1ccccc1N</chem> Aztreonam				
		Resistente (mas foram descritos microrganismos hidrolisadores de monobactamos)		Antibacteriano de reserva: Uso inalatório contra pseudomonas na mucoviscidose
Vancomicina Glicopeptídeo (de espécies de estreptomicetos)				
		Suprimido		Fármaco de reserva: tratamento de infecções intestinais por <i>Clostridium difficile</i> <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (SARM)
Para associação: inibidores de β-lactamase <chem>O=C(NC(=O)SC(C)(C)C(=O)O)CCc1ccccc1N</chem> Ácido clavulânico <chem>O=C(NC(=O)SC(C)(C)C(=O)O)CCc1ccccc1N</chem> Sulbactam				

Figura 30.3

Formadores de poros e inibidores da síntese de ácido tetraidrofólico

Formadores de poros

A membrana celular bacteriana é pouco adequada como alvo de um tratamento antibacteriano, pois os fármacos que aumentam a sua permeabilidade raramente são tolerados pelos hospedeiros.

O antibiótico **daptomicina** é um formador de poros (► Fig. 30.4A) que se posiciona na membrana celular com sua cadeia lipofílica de hidrato de carbono. Atua como bactericida contra bactérias gram-positivas. Pode servir como fármaco de reserva utilizado em infusões contra infecções graves cutâneas e de tecidos moles. Espera-se um aumento da creatina-cinase no sangue como consequência de toxicidade ao músculo esquelético.

Os polipeptídicos do *tipo* **polimixina** (polimixina B, polimixina E = colistina) utilizados contra bactérias gram-negativas e a mistura polipeptídica **tirotricina** (mistura de tirocidina e gramicidina) contra gram-positivas. São de *uso local*, devido à sua alta toxicidade sistêmica

Inibidores da síntese do ácido tetraidrofólico

O ácido tetraidrofólico (THF) é uma coenzima na síntese das bases purínicas e de timidina (► Fig. 30.4B). Essas são constituintes do DNA e do RNA e necessárias para o crescimento e a multiplicação celular. A falta de THF leva à inibição da proliferação celular. A formação do THF a partir do ácido di-hidrofólico (DHF, ou di-hidrofolato) é catalisada pela enzima di-hidrofolato-redutase. Nas células humanas, o DHF é produzido a partir do ácido fólico, uma vitamina que não é sintetizada no organismo, mas que deve ser absorvida de fontes exógenas. A maioria das bactérias não tem necessidade do folato por serem capazes de sintetizá-lo (mais precisamente o DHF) a partir de precursores. Pode-se interferir seletivamente na biossíntese bacteriana de THF com sulfonamidas e trimetoprima.

As **sulfonamidas**, como o **sulfametoxazol**, são estruturalmente semelhantes ao ácido *p*-aminobenzoico (PABA), um precursor da síntese bacteriana de DHF. Como substrato falso, as sulfonamidas previnem de forma competitiva a utilização do PABA e, assim, *inibem a síntese de DHF*. As sulfonamidas têm atividade *bacteriostática* contra um *amplo espectro* de patógenos. As sulfonamidas são produtos de síntese

química. O sulfametoxazol por via oral é bem absorvido e é empregado em associação com trimetoprima. Os efeitos adversos são, entre outros, reações alérgicas, algumas vezes com lesão cutânea grave (p. 92), deslocamento de outros fármacos ou bilirrubina (em recém-nascidos) ligados a proteínas plasmáticas (risco de icterícia "*kernicterus*"; é, portanto, contraindicado nas últimas semanas de gestação e no recém-nascido). Devido ao frequente e crescente aparecimento de bactérias resistentes, as sulfonamidas são pouco utilizadas e poucas continuam disponíveis atualmente. Introduzidas em 1935, elas foram os primeiros quimioterápicos de boa atuação.

A **trimetoprima** inibe a DHF-redutase bacteriana, enquanto a enzima humana é significativamente menos sensível (em casos raros, ocorre depressão da medula). A trimetoprima 2,4-diaminopirimidina tem atividade bacteriostática contra um amplo espectro de patógenos. É utilizada, em geral, como componente do cotrimoxazol.

O **cotrimoxazol** é uma associação de *trimetoprima* e *sulfametoxazol*. Como a síntese de THF é inibida em dois passos sucessivos, o efeito antibacteriano do cotrimoxazol é melhor do que o dos componentes individuais. São raros os patógenos resistentes; pode ocorrer efeito bactericida. Os efeitos adversos correspondem aos efeitos dos componentes.

Sulfassalazina (salazossulfapiridina, ► Fig. 30.4C) é utilizada principalmente no tratamento de doenças inflamatórias intestinais como colite ulcerativa e ileíte terminal (ou doença de Crohn). As bactérias intestinais degradam o fármaco em sulfapiridina (sulfonamida) e mesalazina (ácido 5-aminossalicílico). A última provavelmente é a responsável pela ação anti-inflamatória (inibição da síntese de interleucina 1, fator de necrose tumoral α e leucotrienos?), mas precisa estar na mucosa intestinal em altas concentrações. O acoplamento na sulfonamida impede a absorção prematura nos segmentos intestinais iniciais. Depois de isolada, a sulfonamida pode ser absorvida e pode provocar os efeitos adversos típicos (ver anteriormente). Formulações de liberação retardada (profármaco) de mesalazina, sem sulfonamida, estão disponíveis.

A sulfassalazina foi desenvolvida, originalmente, para o tratamento da artrite reumatoide (p. 360).

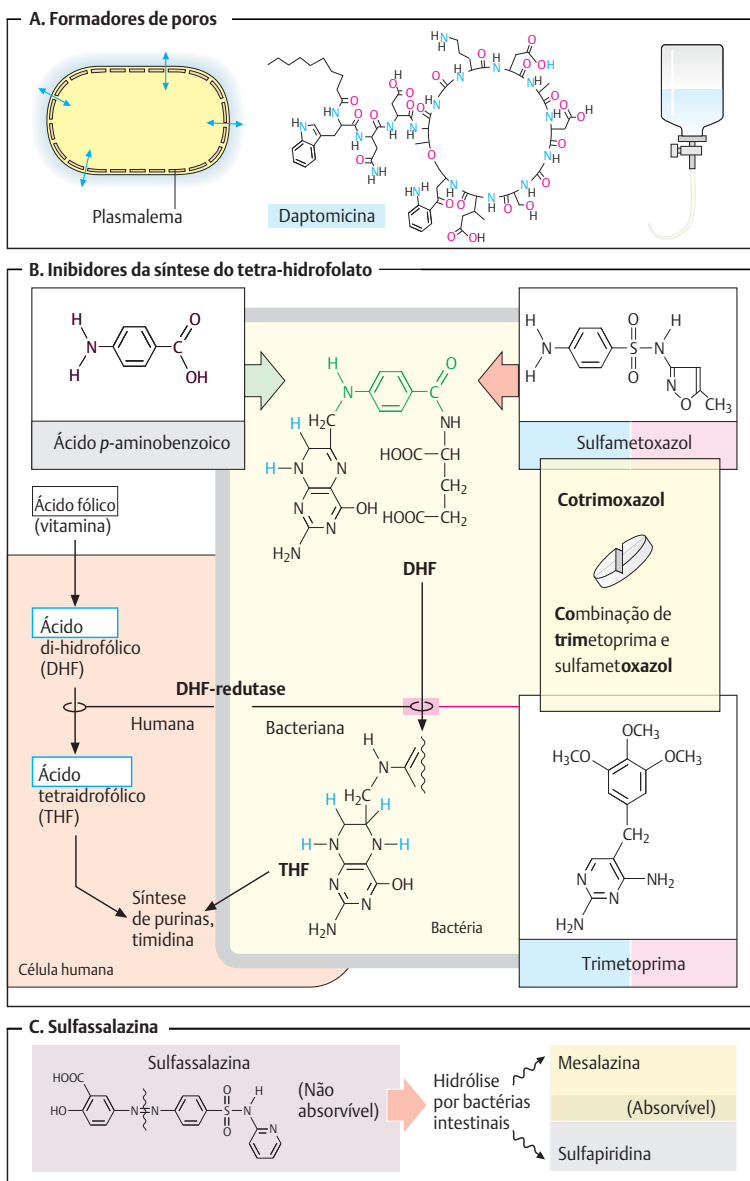


Figura 30.4

Inibidores da função do DNA

O ácido desoxirribonucleico (DNA) serve como matriz para a síntese dos ácidos nucleicos. O ácido ribonucleico (RNA) executa a síntese proteica e, assim, permite o crescimento celular. A síntese de DNA é pré-requisito para a divisão celular. Fármacos que inibem a leitura da informação genética na matriz do DNA lesam o centro regulador do metabolismo celular. Os fármacos tratados a seguir são úteis como antibacterianos por não afetarem as células humanas.

► **Inibidores da girase.** A enzima girase (topoisomerase II) permite a acomodação ordenada de um cromossomo bacteriano de ~1.000 µm em uma célula bacteriana com ~1 µm. Na fita cromossômica, o DNA de dupla-fita tem a configuração de uma dupla-hélice. A dupla-fita, por sua vez, está organizada em alças que são encurtadas pelo superespiralamento. A girase catalisa essa operação, como ilustrado, abrindo, girando e fechando a dupla-fita de DNA sem que a fita inteira precise rodar.

Derivados do ácido 4-quinolona-3-carboxílico (a porção verde da fórmula do ofloxacino) são inibidores das girases bacterianas. Eles parecem impedir especificamente o fechamento das fitas abertas e, por isso, agem como bactericidas. Esses quimioterápicos são absorvidos depois da ingestão oral. A fluoroquinolona *norfloxacin* tem amplo espectro, mas alcança a concentração eficaz só na urina. *Ofloxacino*, *ciprofloxacino*, *enoxacin* e outros também alcançam concentrações eficazes sistemicamente e são utilizados contra infecções em órgãos internos.

Além dos problemas gastrintestinais e das alergias, os efeitos adversos envolvem principalmente distúrbios do SNC (p. ex., confusão, alucinações e convulsões). Como podem lesar os condrocitos epifisários e as cartilagens articulares em animais de laboratório, os inibidores de girase não devem ser utilizados durante a gestação, a lactação e a idade de crescimento. Lesões de tendão, e até mesmo ruptura, podem ocorrer principalmente em idosos ou pacientes tratados com glicocorticóides. Alguns membros

do grupo foram retirados do uso devido a lesão hepática, prolongamento do intervalo QT com risco de arritmias, desarranjo da glicemia e fototoxicidade.

► **Derivados do nitroimidazol, como o metronidazol,** lesam o DNA por formação de complexo ou ruptura de fitas. Isso ocorre em bactérias anaeróbias obrigatórias em crescimento. Sob essas condições, ocorre a conversão a metabólitos reativos (p. ex., a hidroxilamina mostrada) que atacam o DNA. A ação é bactericida. O mesmo mecanismo está envolvido na ação antiprotozoário em *Trichomonas vaginalis* (agente causador de vaginite e uretrite) e *Entamoeba histolytica* (agente causador de inflamação do intestino grosso, disenteria amébia e abscessos hepáticos). O metronidazol é bem absorvido pela via oral e também é utilizado por via IV ou topicamente (óvulo vaginal). Devido ao medo de efeitos mutagênicos, carcinogênicos e teratogênicos em humanos, o metronidazol não deve ser utilizado por mais de 10 dias, se possível, e deve ser evitado durante a gestação e a lactação. O *tinidazol* pode ser considerado equivalente ao metronidazol.

► **Rifampicina.** Inibe a enzima bacteriana que catalisa a transcrição da matriz DNA para o RNA, isto é, a RNA-polimerase DNA-dependente. A rifampicina é bactericida. Atinge micobactérias (tuberculose, hanseníase), bem como várias bactérias gram-positivas e gram-negativas. Devido ao risco de desenvolver resistência pelo uso frequente, deve ser reservada apenas para o tratamento da tuberculose e da hanseníase (p. 280).

A rifampicina é contraindicada durante o primeiro trimestre da gestação e durante a lactação.

A *rifabutina* assemelha-se à rifampicina, mas pode ser eficaz em infecções resistentes à rifampicina. A *rifaximina* administrada por via oral tem taxa de absorção de < 1%. É indicada para diarreia de viajante e encefalopatia hepática.

A *fidaxomicina* por via oral atua como bactericida contra infecções enterais por *Clostridium difficile*.

A. Fármacos antibacterianos com ação no DNA

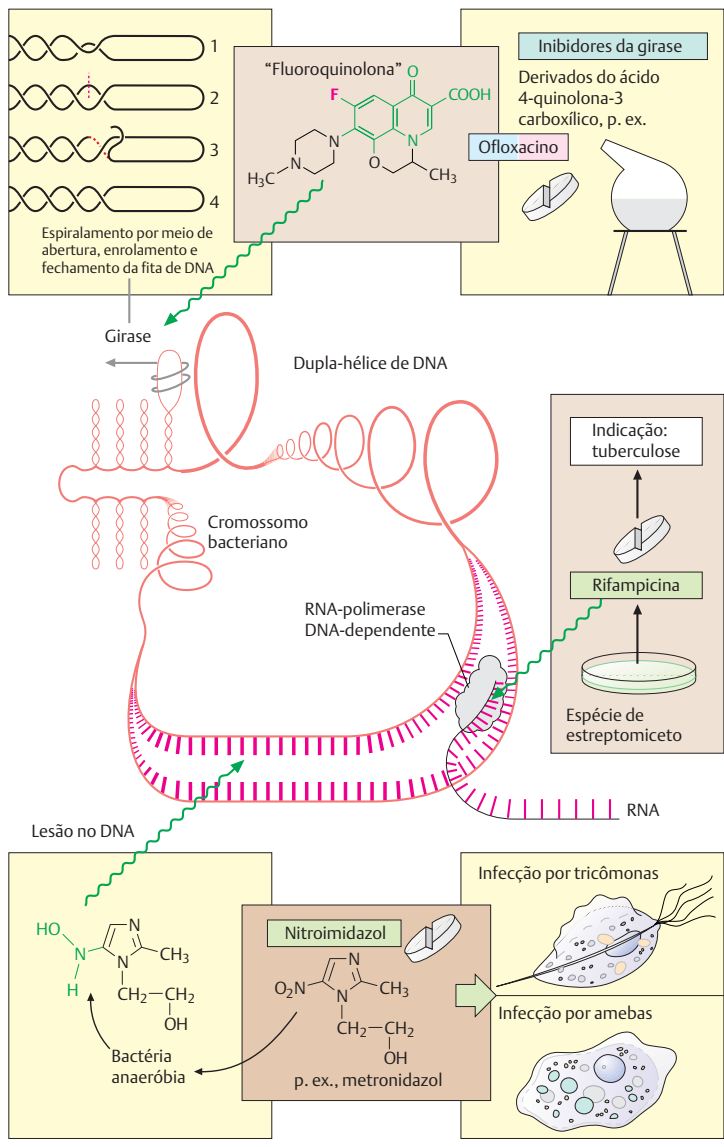


Figura 30.5

Inibidores da síntese de proteínas

A *síntese de proteínas* significa a tradução da mensagem genética inicialmente transcrita em um mRNA em uma cadeia peptídica. A montagem dos aminoácidos (AAs) ocorre no ribossomo. A entrega dos aminoácidos ao mRNA envolve diferentes moléculas de RNA de transferência (tRNA), cada qual ligando um AA específico. Cada tRNA específico serve em uma unidade codificadora mRNA particular (códon, consistindo em três bases).

A síntese de uma proteína envolve as seguintes etapas (► Fig. 30.6A):

1. O primeiro passo, a iniciação, consiste na montagem do aparelho sintetizador de proteínas compreendendo o mRNA, as subunidades pequenas e grandes dos ribossomos e o complexo iniciador tRNA-AA. Seguem-se as etapas de alongamento.
 2. O ribossomo focaliza duas unidades codificadoras do mRNA; uma (à esquerda) liga o complexo tRNA-AA, o AA já está ligado à cadeia peptídica; a outra (à direita) está pronta para receber o próximo complexo tRNA-AA.
 3. Após posicionar-se, ocorre a ligação entre o seu AA e o AA vizinho (esquerdo) do complexo tRNA-AA. Isso é feito pela peptidiltransferase (peptídeo-sintetase). Ela constitui um ribossomo, isto é, uma enzima cuja função catalítica é feita pelo RNA ribossomal. Segue-se a separação entre o AA e o tRNA no complexo à esquerda.
 4. O tRNA dissocia-se do mRNA. O ribossomo desloca-se ao longo da fita do mRNA e focaliza o próximo códon.
 5. Em consequência, o complexo tRNA-AA direito desloca-se para a esquerda, permitindo que o próximo complexo se ligue à direita.
- Cada uma dessas etapas é suscetível à inibição por antibacterianos. Com exceção da linezolida, que é de origem sintética, todos os representantes apresentados na ► Figura 30.6 originam-se de bactérias *Streptomyces*. Os grupos farmacológicos serão descritos na sequência dos passos da síntese proteica.

A enumeração segundo a importância terapêutica é outra. São líderes, por serem importantes para o tratamento ambulatorial, os macrolídeos e as tetraciclínas. Em seguida, estão os aminoglicosídeos, que são reservados para o uso hospitalar devido ao necessário uso parenteral e, por fim, a linezolida (fármaco de reserva) e o cloranfenicol (praticamente abandonado).

1. As **oxazolidinonas**, como a *linezolida*, são um grupo de fármacos novos. Elas inibem o início da síntese de uma nova fita peptídica no local onde o ribossomo, o mRNA e o complexo "tRNA-AA-início" se acoplam. As oxazolidinonas têm efeito bacteriostático contra bactérias gram-positivas. Como foi observada depressão da medula óssea, é necessária monitoração hematológica. A linezolida inibe as monoaminooxidases (MAO-A e MAO-B) e, por isso, aminas biogênicas endógenas ou ingeridas com a alimentação são potencializadas e podem aumentar a pressão arterial.

2. a) As **tetraciclínas** inibem a ligação dos complexos tRNA-AA. Seu efeito é bacteriostático e afetam um amplo espectro de patógenos.

As tetraciclínas (► Figura 30.7A) são absorvidas no trato gastrointestinal em diferentes proporções; dependendo do fármaco, a absorção é quase completa, para *doxiciclina* e *minociclina*. A injeção IV raramente é necessária. Os efeitos adversos mais comuns são *distúrbios gastrointestinais* (náuseas, vômitos, diarreia, etc.) em virtude de (1) irritação direta da mucosa e (2) destruição da flora bacteriana intestinal natural (são antibióticos de amplo espectro), o que acaba permitindo a colonização por microrganismos não sensíveis e patogênicos, incluindo fungos *Candida*. A ingestão simultânea de antiácidos ou leite para reduzir/evitar a irritação gástrica é desfavorável, pois as tetraciclínas formam complexos *insolúveis* com cátions polivalentes (p. ex., Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , $\text{Fe}^{2+/3+}$), tornando-se inativas; isto é, a absorção, a ação irritativa local e a atividade antibacteriana são abolidas. A capacidade de formar complexos com o Ca^{2+} é responsável pela tendência de as tetraciclínas ficarem acumuladas nos dentes e ossos em crescimento. Como consequência, os dentes *coram-se* irreversivelmente de amarelo-amarronzado, e o *crescimento ósseo sofre inibição*, mas reversível. Devido a esses efeitos adversos, as tetraciclínas não devem ser administradas a partir do terceiro mês de gestação nem ser prescritas para crianças com até oito anos. Outros efeitos adversos são *fotossensibilidade* da pele e *lesão hepática*, principalmente após uso IV.

A **tigeciclina** é um derivado da tetraciclina estruturalmente modificado (denominado gliciliclina). É um antibacteriano de reserva contra infecções graves e também atua contra microrganismos resistentes às tetraciclínas.

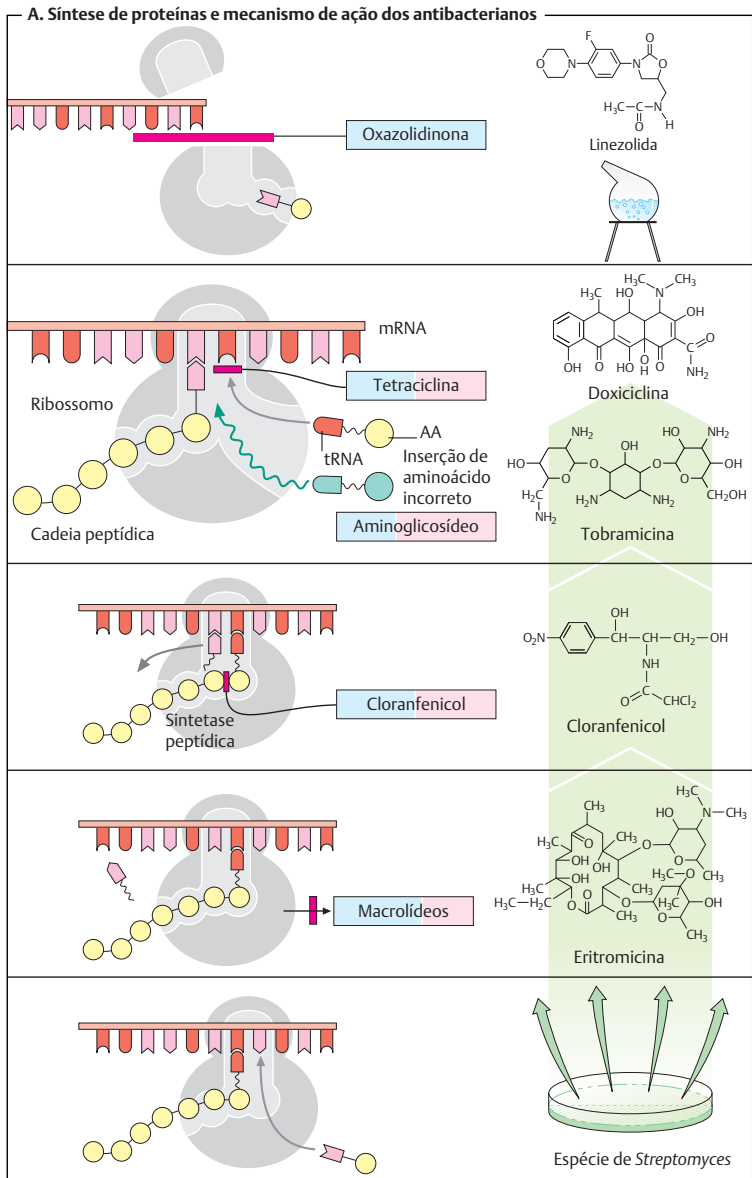


Figura 30.6

b) Os **aminoglicosídeos** induzem a ligação de complexos tRNA-AA “falsos”, resultando na síntese de proteínas “erradas”. Os aminoglicosídeos são bactericidas. Seu espectro abrange principalmente microrganismos gram-negativos. A estreptomomicina e a canamicina são utilizadas principalmente no tratamento da tuberculose.*

Os aminoglicosídeos consistem em aminoácidos unidos por ligações glicosídicas (conforme a gentamicina C_{12} , constituinte da mistura de gentamicina). Contêm inúmeros grupos hidroxilas e amina que podem ligar prótons. Assim, esses fármacos são altamente polares, pouco permeáveis em membranas e não absorvidos no intestino. A *neomicina* só é utilizada por via tópica na pele e nas mucosas. Os aminoglicosídeos para o tratamento de infecções graves devem ser injetados (p. ex., *gentamicina*, *tobramicina*, *paromomicina*). Os aminoglicosídeos têm acesso ao interior da bactéria pelo *sistema de transporte* bacteriano. Nos rins, eles entram nas células dos túbulos proximais por meio de um sistema de captação de oligopeptídeos básicos. As células tubulares são suscetíveis a lesões (*nefrotoxicidade*, geralmente reversível). Na orelha interna, as células sensoriais do aparelho vestibular e do órgão de Corti podem ser lesadas (*ototoxicidade*, parcialmente irreversível).

3. O **cloranfenicol** inibe a peptídeo-síntese. Ele tem ação bacteriostática contra um amplo espectro de patógenos, é absorvido por completo após ingestão oral e atravessa com facilidade as barreiras de difusão, como, por exemplo, a hematoencefálica. Apesar dessas vantagens, o cloranfenicol só é indicado raramente (p. ex., em infecções no SNC) em virtude do risco de lesão na medula óssea.

4. Os **macrolídeos** bloqueiam o avanço dos ribossomos. Sua ação é predominantemente bacteriostática e direcionada contra microrganismos gram-positivos. Microrganismos intracelulares como clamídias e micoplasmas também são atingidos. Os macrolídeos são eficazes por via oral. O protótipo do grupo é a *eritromicina*. Entre outros usos, é apropriada como substituto das penicilinas em casos de alergia ou resistência microbiana. *Clarithromicina*, *roxitromicina* e *azitromicina* são derivadas da eritromicina com atividade similar; contudo, sua eliminação é mais lenta e, assim, permite redução na dosagem e administrações menos frequentes. Em geral são bem tolerados, embora possam ocorrer distúrbios gastrintestinais devido aos macrolídeos estimularem os receptores do mediador endógeno motilina (que estimula o peristaltismo).

A eritromicina e outros macrolídeos podem inibir a repolarização cardíaca: há risco de arritmias cardíacas em pacientes com prolongamento do tempo QT no ECG ou que estejam sob tratamento com outro fármaco que prolonga o intervalo QT.

Devido à inibição das isoenzimas CYP, como a CYP3A4, há risco de interações medicamentosas. O uso prolongado pode causar lesões hepáticas com estase biliar.

► **Lincosamidas.** A *clindamicina* tem atividade antibacteriana similar à da eritromicina. Exerce efeito bacteriostático principalmente em aeróbios gram-positivos, bem como patógenos anaeróbios. A clindamicina é bem absorvida após administração oral e alcança também concentrações eficazes no tecido ósseo: indicada para osteomielite estafilocócica.

* N. de R.T. Uma distinção que não é feita em português é o uso do sufixo “*micyn*” quando o aminoglicosídeo se origina de estreptomomiceto e “*micin*” quando originado de microrganismos do gênero micromonospora.

A. Aspectos do uso terapêutico de tetraciclina, cloranfenicol e aminoglicosídeos

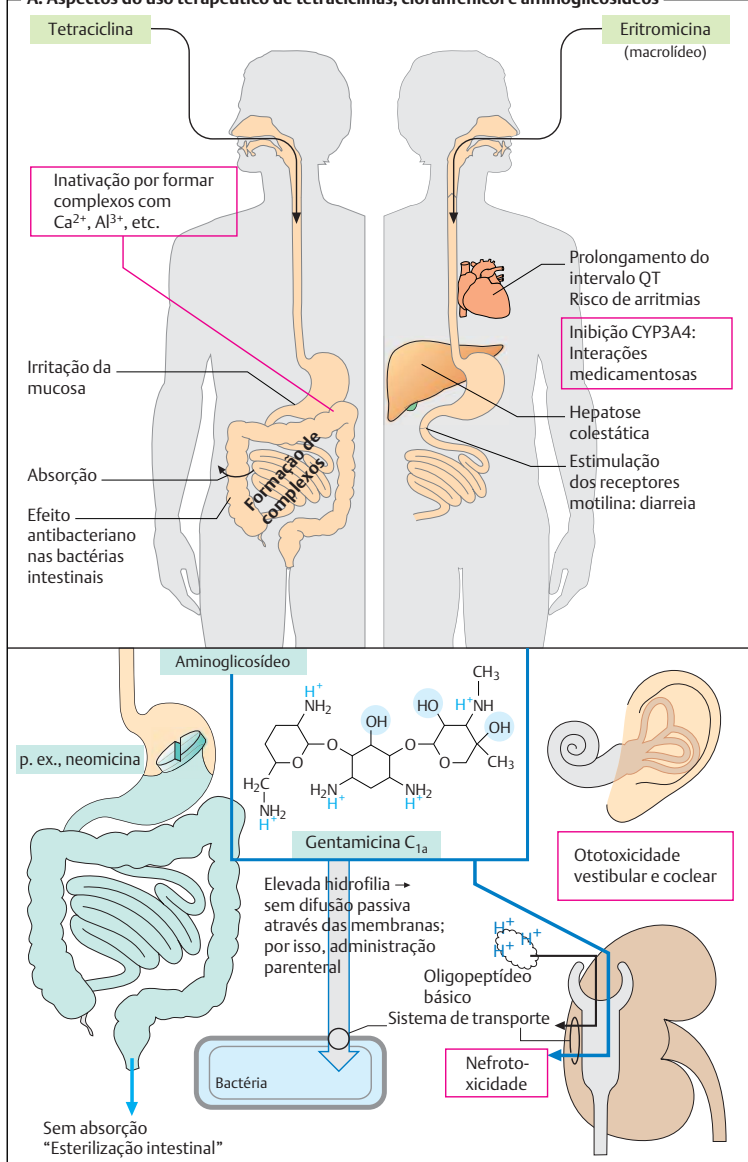


Figura 30.7

Fármacos contra infecções micobacterianas

Nos últimos 100 anos, a **tuberculose** na Europa Central diminuiu de forma drástica graças às medidas de higiene. Uma infecção tuberculosa pode, na maioria das vezes, ser curada pelo tratamento sistemático de longa duração (6 a 12 meses) com quimioterapia eficaz. Em termos mundiais, contudo, a tuberculose permanece uma doença ameaçadora. Nos países em desenvolvimento, o tratamento combinado de longa duração raramente é realizável devido à falta de infraestrutura médica adequada e de recursos financeiros, além de uma insuficiente adesão dos pacientes; como resultado, milhões de pessoas morrem anualmente por infecção tuberculosa. No entanto, o tratamento insuficiente tem ainda outra consequência negativa: mais e mais cepas micobacterianas desenvolvem resistência, até mesmo e de modo crescente contra vários fármacos ao mesmo tempo (tuberculose extremamente resistente a medicamentos = tuberculose XDR) e não conseguem mais ser combatidas de modo adequado. Os pacientes imunologicamente deficientes são afetados com maior gravidade pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Fármacos antituberculose

Os fármacos de escolha são a isoniazida, a rifampicina e a pirazinamida, junto com a estreptomicina e o etambutol. Três ou quatro desses fármacos são utilizados em combinação nos primeiros meses de tratamento.

A **isoniazida** tem uma ação bactericida contra *M. tuberculosis* em crescimento. Na bactéria, ela é convertida por uma catalase/peroxidase em ácido isonicotínico, o qual se acumula intracelularmente e inibe a síntese de ácidos micólicos. Esses ácidos têm a função de proteger as micobactérias contra os mecanismos de defesa do hospedeiro. Os ácidos micólicos são ligados aos polissacarídeos arabinogalactanos, que intermedeiam a ligação da mureína na parede celular. A isoniazida é rapidamente absorvida após ingestão oral. No fígado, é eliminada por acetilação. Os efeitos adversos significativos são lesões em nervos periféricos e do SNC, que podem ser evitados pela administração de vitamina B₆ (piridoxina), e lesão hepática.

A **pirazinamida** também inibe a síntese de ácido micólico por meio de um metabólito ativo.

Ela é administrada por via oral e pode prejudicar a função hepática, além de causar hiperuricemia pela interferência na eliminação renal de uratos.

A **delamanida** também é um inibidor da síntese de ácido micólico, sendo reservado para uso contra bactérias multirresistentes.

A **Rifampicina**. Sua origem, atividade antibacteriana e vias de administração são descritas na p. 274. Na maioria dos casos, ela é bem tolerada, embora possa causar efeitos adversos como lesão hepática; reações alérgicas com sintomas similares aos da gripe; coloração vermelho/laranja preocupante, mas inócua, dos líquidos orgânicos; e indução enzimática (falha dos anticoncepcionais orais). Com relação à rifabutina, ver p. 274.

A **estreptomicina**, como antibiótico aminoglicosídeo, deve ser administrada por via injetável (p. 278). Lesa as orelhas internas, em particular os labirintos (equilíbrio). A nefrotoxicidade é comparativamente menor.

O **etambutol** é de administração oral e inibe a síntese de arabinogalactano. Em geral, é bem tolerado, mas pode causar distúrbio dose-dependente reversível da visão (cegueira das cores vermelha e verde, defeitos no campo visual).

A **bedaquilina** inibe a ATP-sintetase das micobactérias e é bactericida. É um fármaco de reserva que pode ser utilizado por via oral, diante de tuberculose pulmonar por agente multirresistente em tratamento combinado.

Fármacos contra a hanseníase

A **rifampicina** é frequentemente combinada com um ou ambos dos seguintes fármacos.

A **dapsona** é uma sulfona que, como as sulfonamidas, inibe a síntese de di-hidrofolato (p. 272). É bactericida contra cepas suscetíveis de *M. leprae*. A dapsona é utilizada por via oral. O efeito adverso mais frequente é a metemoglobinemia com destruição acelerada de hemácias (hemólise).

A **clofazimina** é um corante com atividade bactericida contra *M. leprae* e propriedades anti-inflamatórias. Administra-se por via oral, mas sua absorção é incompleta. Em virtude da elevada lipofilia, acumula na gordura e em outros tecidos, sendo eliminada muito lentamente ($t_{1/2}$ de ~70 dias). A pigmentação marrom-avermelhada da pele é um dos efeitos indesejados, particularmente nos pacientes de pele clara.

A. Fármacos usados para tratar infecções micobacterianas (tuberculose e lepra)

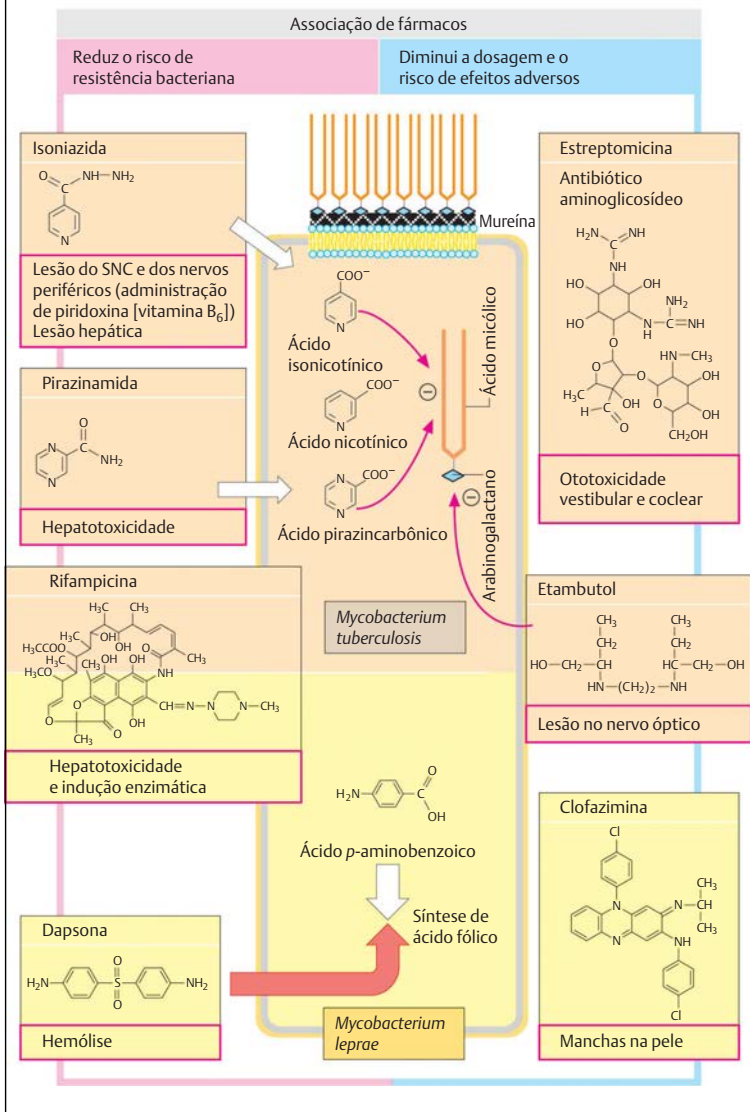


Figura 30.8

Fármacos para tratamento de infecções por fungos

As infecções por fungos, em geral, são confinadas à pele ou às membranas mucosas: micoses locais. Contudo, em condição de imunodeficiência, os órgãos internos também podem ser atingidos: micose sistêmica.

Mais comumente, as micoses são decorrentes de *dermatófitos*, que afetam a pele, pelos e unhas em consequência de contaminação externa. A *Candida albicans* é uma levedura que, em geral, já se encontra na superfície do organismo e que pode causar infecção das membranas mucosas, menos frequentemente da pele ou de órgãos internos quando as defesas naturais estão debilitadas (imunossupressão ou eliminação da flora bacteriana intestinal pelos antibióticos de amplo espectro).

Os **derivados imidazólicos** inibem a síntese de ergosterol, um constituinte essencial das membranas das células dos fungos e equivalente ao colesterol dos pacientes. Os fungos param de crescer (efeito fungistático) ou morrem (efeito fungicida). O espectro dos fungos atingidos é muito amplo. Como são pouco absorvidos e mal tolerados sistemicamente, a maioria dos imidazóis apenas é adequada para uso tópico (*clotrimazol*, *econazol*, *oxiconazol* e *sertaconazol*).

Os **derivados triazóis** *fluconazol* e *itraconazol* são adequados para a administração oral. Ambos são lentamente eliminados ($t_{1/2}$ plasmática de ~30 horas). Devido ao grupo hidroxila, o *fluconazol* é suficientemente hidrossolúvel para permitir formulações injetáveis.

O *voriconazol* tem amplo espectro de ação, que inclui também os fungos resistentes ao *fluconazol*, que é estruturalmente similar. Isso também vale para o *posaconazol* estruturalmente similar ao *itraconazol*.

Também inibem a síntese de ergosterol, mas em uma etapa diferente, a **alilamina** *terbinafina* (ativa por via oral), para o tratamento de micoses por dermatófitos em unhas, e a **morfolina** *amorolfina* (somente para uso local).

Os **antibióticos poliênicos** anfotericina B e nistatina são de origem bacteriana. Ambos se inserem nas membranas das células dos fungos (provavelmente próximo das moléculas de ergosterol) e causam a formação de poros, o que causa a morte dos fungos. A *anfotericina B* atua contra a maioria dos fungos responsáveis por micoses sistêmicas. Como os antibióticos poliênicos não são absorvíveis, devem ser utilizados por infusão. O tratamento, contudo, é mal tolerado pelo paciente (calafrios, febre, distúrbios do SNC, comprometimento da função renal e flebite no local da injeção). Aplicada por via tópica na pele ou em membranas mucosas, a *anfotericina B* é útil no tratamento da candidíase. A administração oral na candidíase intestinal é um tratamento tópico devido à baixa taxa de absorção enteral. Da mesma forma, a *nistatina* só é utilizada topicamente (p. ex., cavidade oral e trato gastrointestinal) contra candidíase.

A **flucitosina** é convertida na cândida em 5-fluoruracil pela ação de uma desaminase de citosina específica do fungo. Como antimetabólito, esse composto desorganiza a síntese de DNA e RNA (p. 298), resultando em um efeito fungicida. Por via oral, a flucitosina é absorvida com rapidez. Sua tolerância é boa. Se a flucitosina for acrescentada ao tratamento com anfotericina B, a dosagem desta pode ser reduzida.

A **caspofungina** é um polipeptídeo cíclico do tipo das equinocandinas, que inibem a síntese da parede celular do fungo mediante bloqueio da 1,3 β -glucano sintetase. Pode ser utilizada em micoses sistêmicas por *Candida* e *Aspergillus* quando a anfotericina B ou o itraconazol não podem ser utilizados. É administrada por infusão e causa vários efeitos adversos. A *anidulafungina* e a *micafungina* atuam da mesma forma.

A **griseofulvina** (obtida de mofo) atua como veneno de fuso que, após administração oral, se incorpora na ceratina neoformada e inibe o crescimento dos dermatófitos que ali se depositam. Deve ser ingerida por várias semanas. Atualmente esse antimicótico não é mais recomendado.

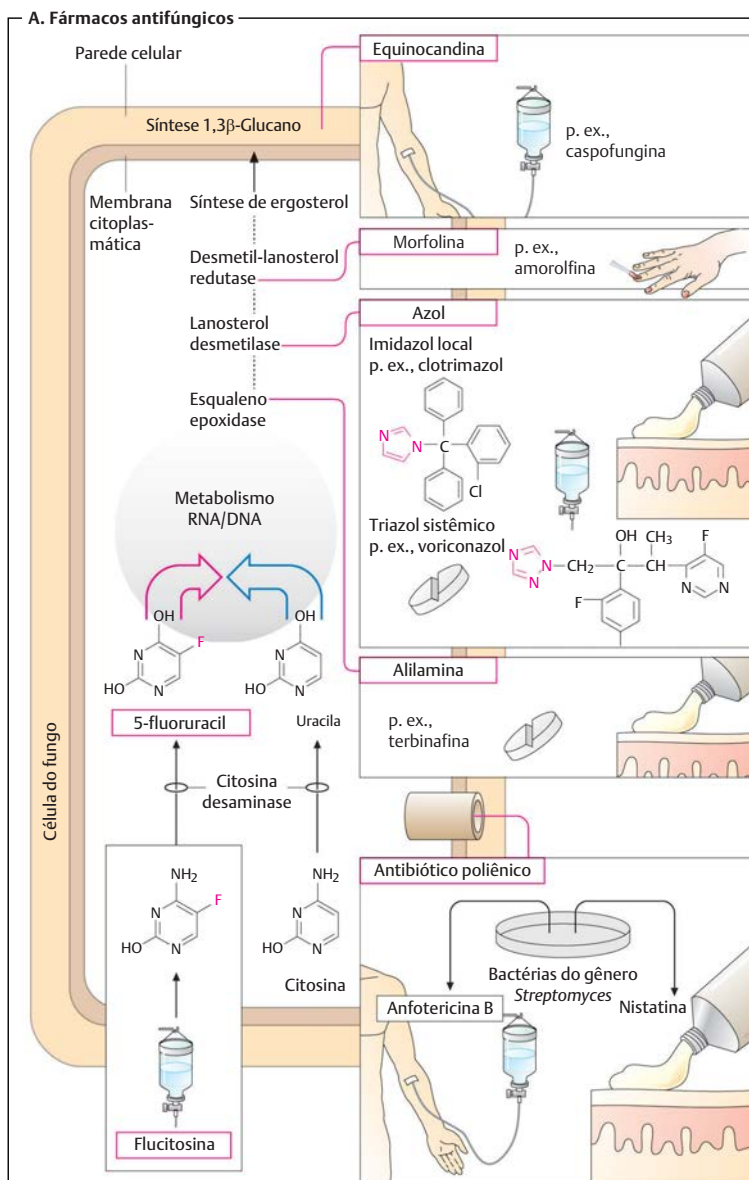


Figura 31.1

Fármacos antivirais

Os vírus são essencialmente constituídos de material genético (ácidos nucleicos, DNA) e um envelope capsular feito de proteínas e, com frequência, com revestimento em dupla-camada de fosfolípidos (FLs) com incrustações de proteínas (traços azuis). Carecem de sistema metabólico próprio, mas fazem uso da célula infectada para se multiplicar. A supressão terapêutica da replicação viral exige a inibição seletiva dos processos metabólicos que servem especificamente para a replicação viral nas células infectadas.

► **Replicação viral exemplificada pelo herpes-vírus simples** (► Fig. 32.1A). O herpes-vírus contém DNA dupla-fita.

1. A partícula viral fixa-se à membrana da célula do hospedeiro (*adsorção*) por meio das glicoproteínas do envelope, que estabelecem contatos com estruturas específicas da membrana celular;
2. O revestimento viral funde-se com a membrana plasmática das células do hospedeiro, e o nucleocapsídeo (= ácido nucleico + cápsula) chega ao espaço intracelular (*penetração*);
3. A cápsula abre-se ("*descapsulamento*"); no caso dos herpes-vírus isso acontece próximo do poro nuclear, e o DNA viral ingressa no núcleo da célula. O material genético do vírus, nessa situação, pode regular o sistema metabólico da célula;
4. a) *Síntese de ácidos nucleicos*: o material genético (nesse caso, o DNA) é replicado, e produz-se RNA com propósito de *síntese proteica*;
4. b) As proteínas são utilizadas como "enzimas virais" para a multiplicação viral (p. ex., DNA-polimerase e timidina-cinase) como capsômeros ou como componentes de revestimento ou são incorporadas na membrana celular do hospedeiro;
5. Os componentes individuais são montados em novas partículas virais (*maturação*);
6. A *liberação* dos vírus formados que podem, então, se disseminar dentro e fora do organismo.

Com os herpes-vírus, a replicação inclui a destruição da célula hospedeira, o que leva ao desenvolvimento dos sintomas da doença.

► **Mecanismos antivirais endógenos** (► Fig. 32.1A). O organismo pode interromper a replicação viral com a ajuda dos linfócitos T citotóxicos, que reconhecem e destroem as células produtoras de vírus (apresentam proteínas virais na sua superfície), ou por meio de anticorpos, que se ligam e inativam partículas virais extracelulares. As vacinações preventivas destinam-se a ativar as **defesas imunológicas específicas**.

Os **interferons** (IFNs) são glicoproteínas que, entre outras, são liberadas pelas células infectadas por vírus. Nas células vizinhas, o interferon estimula a produção de "proteínas antivirais". Essas inibem a síntese de proteínas virais mediante (de preferência) destruição do RNA viral ou impedindo sua tradução (leitura). Os interferons não são direcionados contra um vírus específico, mas são, contudo, espécie-específicos. Portanto, para uso terapêutico em pessoas, eles devem ter origem humana. Os interferons originam-se, por exemplo, de leucócitos (IFN- α), fibroblastos (IFN- β) ou linfócitos (IFN- γ). Os interferons são utilizados no tratamento de certas doenças virais, além de em neoplasias malignas e doenças autoimunes; por exemplo, IFN- α no tratamento das hepatites B e C crônicas (p. 286) e leucemia de células pilosas e IFN- β no tratamento da esclerose múltipla.

Os **antimetabólitos virustáticos** são "falsos" constituintes de DNA (► Fig. 32.1B). Um nucleosídeo, como, por exemplo, timidina, consiste em uma base (p. ex., timina) e o açúcar desoxirribose. Nos antimetabólitos, um dos componentes é defeituoso. No organismo, os nucleotídeos anormais são ativados para constituir o próprio inibidor ao receber a ligação de três resíduos de ácido fosfórico (p. 286).

A **trifluridina** é inserida no DNA, lesando-o. A síntese do DNA humano também é atingida. Por isso, esse virustático só serve para uso local (p. ex., na ceratite por herpes simples).

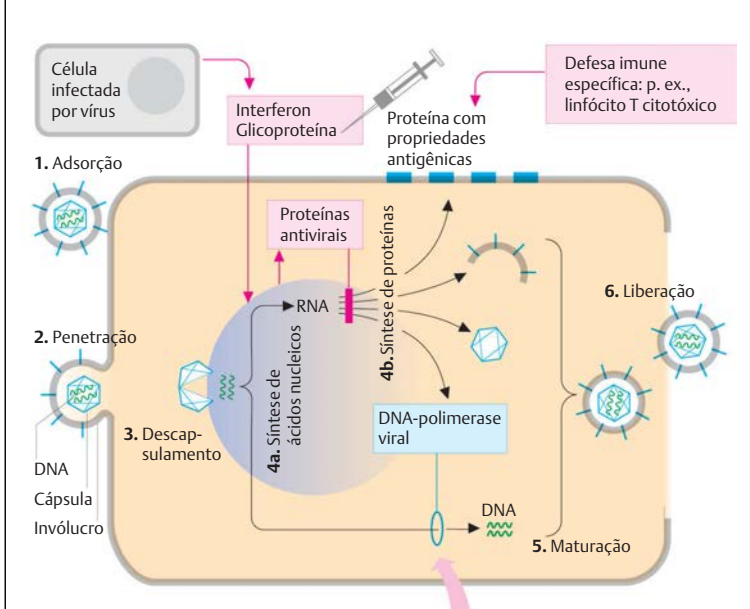
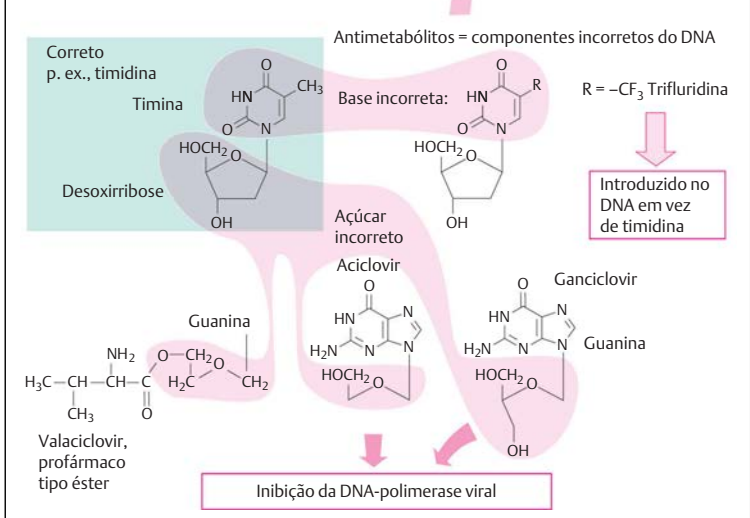
A. Multiplicação viral no exemplo dos herpes-vírus e os locais de ação dos antivirais**B. Antimetabólitos virustáticos**

Figura 32.1

O **aciclovir** (► Fig. 32.2A) apresenta alto grau de especificidade porque sua bioativação acontece apenas nas células infectadas, onde ele inibe preferencialmente a síntese viral de DNA.

1. A fosforilação inicial é feita pela timidina-cinase, que só é codificada nos herpes-vírus simples e varicela-zóster; os dois grupos fosfato seguintes são acrescentados por cinases celulares.

2. Os resíduos fosfato polares tornam o trifosfato de aciclovir impermeável à membrana e provocam seu acúmulo nas células infectadas.

3. O trifosfato de aciclovir é um substrato particular da DNA-polimerase viral; ele inibe a enzima e, após sua incorporação no DNA viral, induz a quebra das fitas por não ter o grupo 3'-OH da desoxirribose necessário para a fixação de nucleotídeos adicionais. Em infecções graves por herpes simples (p. ex., encefalites, infecções generalizadas) e varicela-zóster (p. ex., cobreiro), pode ser administrado por infusão IV. O aciclovir pode ser utilizado também por via oral, apesar de a absorção ser incompleta (15 a 30%). Além dessa, existem formulações para uso local.

No **valaciclovir**, o grupo hidroxila é esterificado com o aminoácido L-valina (► Fig. 32.1B). Aproveitando um transportador intestinal de dipeptídeos, a absorção intestinal é quase o dobro da do aciclovir. A hidrólise subsequente do resíduo valina por esterases resulta no aciclovir.

O **ganciclovir** (estrutura na ► Fig. 32.1B) é utilizado no tratamento das infecções graves com vírus da citomegalia (também pertencente ao grupo herpes); esses não formam timidina-cinase, a fosforilação é iniciada por outra enzima viral. O ganciclovir é menos tolerado e, não raro, produz leucopenia e trombocitopenia. É infundido ou administrado por via oral como éster da valina (**valganciclovir**).

O **foscarnete** representa um análogo difosfato. O foscarnete inibe a DNA-polimerase interagindo com seu local de ligação no grupo difosfato. **Indicações:** tratamento local de infecções por herpes simples.

► **Fármacos contra o vírus da hepatite** (► Fig. 32.2C). Na multiplicação crônica de vírus da hepatite B ou C (VHB e VHC), pode ser útil o *interferon-alfa*. Se for complexado com

polietilenoglicol (peginterferon- α), a liberação e a excreção tornam-se lentas e aumentam o tempo de atuação.

Antimetabólitos virustáticos devem ser considerados conforme o tipo do agente. *Hepatite B:* *lamivudina*, originalmente somente empregada como substância anti-HIV, mas em baixas dosagens é ativa contra o VHB. *A telbivudina* e o *entecavir* também são derivados nucleotídicos. O fosfato *adefovir-dipivoxil*, que também atua contra VHB, constitui um nucleotídeo atípico. *Hepatite C:* o mecanismo de ação molecular da *ribavirina*, na qual a base e o açúcar (D-ribose) estão distanciados, não é claro.

Para inibição do RNA viral dependente de RNA-polimerase, serve o *sofosbuvir*. Desse precursor inativo, libera-se um análogo nucleotídeo monofosfato que rapidamente se torna um inibidor trifosforilado ativo.

Os inibidores do vírus da hepatite C (VHC) são: *boceprevir* e *telaprevir*, que suprimem a separação de proteínas precursoras imaturas em proteínas individuais ativas; analogia ao HIV (p. 288).

► **Fármacos contra os vírus da gripe A (influenza)** (► Fig. 32.2D). A *amantadina* afeta especificamente a replicação dos vírus da gripe A (vírus RNA, patógeno da “verdadeira” gripe viral). Esses vírus são levados para o interior da célula por endocitose. A liberação do RNA requer que prótons do conteúdo ácido dos endossomos entrem no vírus. A *amantadina* bloqueia o canal proteico no invólucro viral que permite o influxo dos prótons. Assim, o descapsulamento é bloqueado. O fármaco é utilizado na profilaxia e, assim, precisa ser tomado antes do aparecimento dos sintomas. A *amantadina* também é um fármaco anti-Parkinson (p. 334).

Os *inibidores de neuraminidase* impedem a liberação dos vírus da gripe A e B. Normalmente, a neuraminidase viral retira os resíduos ácido *N*-acetilneuramínico (ácido siálico) do revestimento da superfície celular, permitindo, assim, que as novas partículas virais formadas se soltem da célula hospedeira. O *zanamivir* é administrado por inalação; o *oseltamivir* é adequado para uso oral por ser um éster profármaco. O uso inclui a profilaxia e o tratamento das infecções pelo vírus da gripe A (*influenza*).

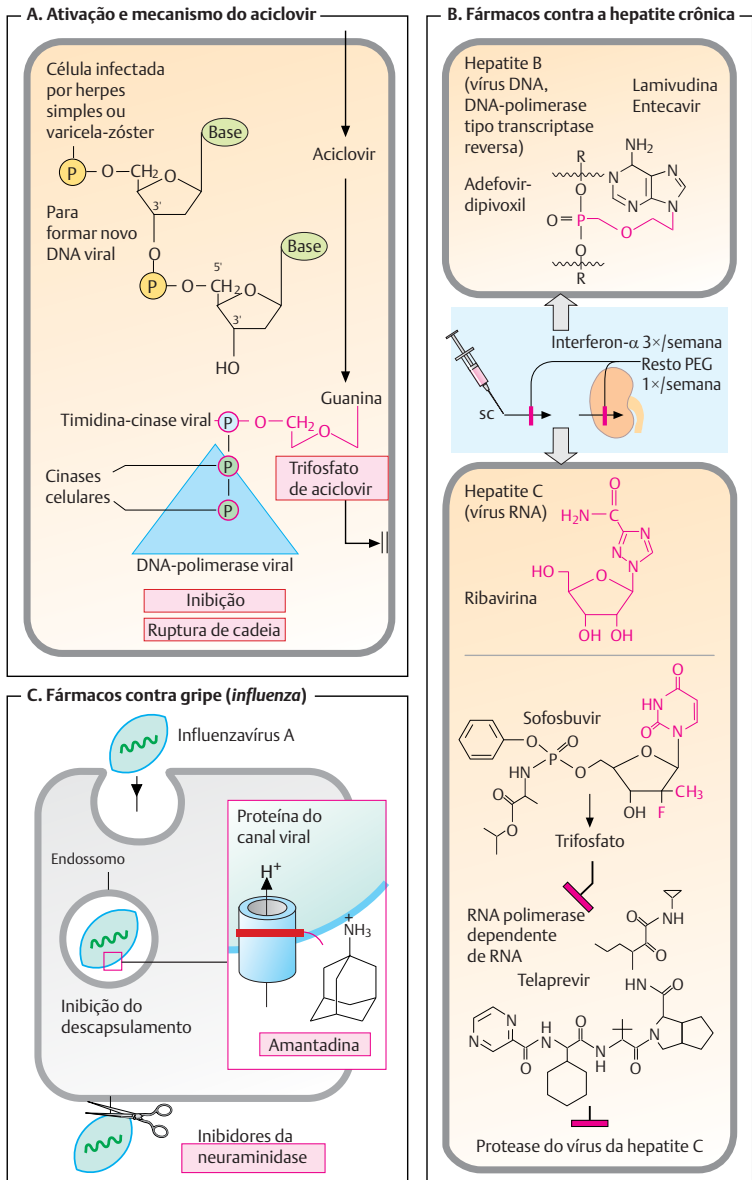


Figura 32.2

Fármacos contra o HIV

A multiplicação do **vírus da imunodeficiência humana (HIV)**, o agente causador da aids, é suscetível a intervenções pontuais, já que contém vários passos obrigatórios no metabolismo que são específicos do vírus (► Fig. 32.3A). Primeiro, o vírus acopla-se em monócitos ou nos linfócitos T auxiliares por meio de uma glicoproteína do revestimento viral. Ambas as células apresentam o complexo CD4 (p. 304), mas se diferenciam no segundo ponto de fixação obrigatório, o receptor quimiocina (CCR5 ou CXCR4). Após a ligação, a proteína de fusão é eliminada do revestimento viral, iniciando a fusão do vírus com a membrana. A seguir, o RNA viral é transcrito no DNA da célula infectada. Essa etapa é catalisada pela “**transcriptase reversa**” que é trazida pelo vírus. A dupla-fita do DNA é incorporada no genoma do hospedeiro com auxílio da integrase viral. Sob controle do DNA viral, a replicação pode ser iniciada, com a síntese de RNA e proteínas (incluindo enzimas como a transcriptase reversa e a integrase e proteínas estruturais como a matriz proteica que reveste o lado interno da cápsula viral). Essas proteínas não são montadas individualmente, mas na forma de poliproteínas. Na sua extremidade N-terminal, as proteínas precursoras têm um ácido graxo (ácido mirístico), que as ajuda a se ligarem na face interior do plasmalema. Quando a partícula viral brota da célula hospedeira, ela carrega consigo a área da membrana afetada como sua cápsula. Durante esse processo, uma protease contida no interior da própria poliproteína separa a última em proteínas individuais funcionalmente ativas.

Inibidores da transcriptase reversa

► **Inibidores nucleosídicos.** Os representantes desse grupo incluem **zidovudina, estavudina, zalcitabina, didanosina e lamivudina**. Esses fármacos são nucleosídeos que contêm uma molécula de açúcar anormal, que deve ser ativada por fosforilação (ver zidovudina na ► Fig. 32.3A). Como trifosfatos, inibem a transcriptase reversa e podem causar quebra da cadeia na síntese do DNA viral. As substâncias são administradas por via oral e, em parte, diferem

no seu espectro de efeitos adversos (p. ex., leucopenia com a zidovudina, neuropatia periférica e pancreatite com outros) e no mecanismo responsável pelo desenvolvimento de resistência. O tratamento da aids, em geral, emprega a associação de dois representantes deste grupo mais um inibidor não nucleosídico (ver a seguir) ou um ou dois inibidores de protease (ver a seguir).

► **Inibidores não nucleosídicos. Nevirapina, efavirenz e rilpivirina.** Os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos são inibidores ativos da transcriptase reversa, isto é, não necessitam de nenhuma fosforilação. Os efeitos adversos incluem exantemas e interações que envolvem isoenzimas citocromo P450 (CYP).

Inibidores de protease HIV

Os inibidores das proteases virais impedem a hidrólise das proteínas precursoras e, assim, a maturação viral. São administrados por via oral.

O **saquinavir** pode ser considerado um peptídeo anormal. Sua biodisponibilidade é baixa. Outros inibidores de protease que, em parte, exibem biodisponibilidades bem maiores são **ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, tipranavir e darunavir**. Esses fármacos inibem as enzimas CYP e, por isso, estão sujeitos a interações com outros fármacos. A administração prolongada pode ser associada a uma redistribuição peculiar do tecido adiposo e a distúrbios metabólicos (hiperlipidemia, resistência à insulina e hiperglicemia).

Fármacos de reserva

O **maraviroque** bloqueia o receptor de quimiocinas CCR5. Pode ser administrado por via oral quando for comprovado que os vírus HIV do paciente só utilizam esse local de ligação e não um alternativo (ver anteriormente).

A **enfuvirtida** é um peptídeo que se liga à proteína viral de fusão de forma a evitar as alterações necessárias na conformação. É um fármaco de reserva.

Raltegravir, elvitegravir e dolutegravir inibem a integrase viral e impedem, assim, a inserção do DNA codificador viral no genoma da célula infectada.

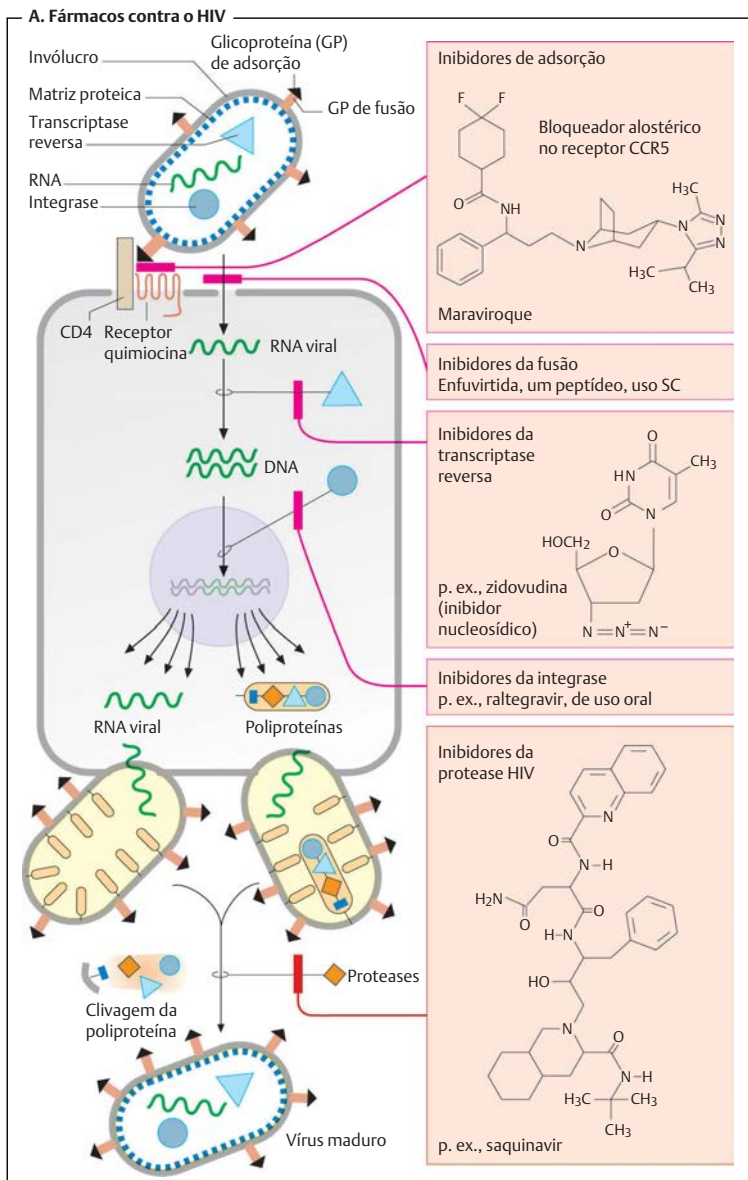


Figura 32.3

Fármacos contra endoparasitas e ectoparasitas

Sob condições higiênicas precárias, o ser humano pode ser infestado com organismos multicelulares (aqui denominados parasitas). A pele e os pelos são os locais de colonização de ectoparasitas – por exemplo, os insetos como piolhos e pulgas, bem como acarídeos (sarna). Contra esses, podem ser utilizados, respectivamente, fármacos inseticidas e acaricidas (aracnicidas, sarnicidas). O intestino ou até mesmo órgãos internos são infestados por endoparasitas, que são os vermes. Eles são combatidos com os anti-helmínticos. Ver ainda nas doenças tropicais, a filariose.

► **Anti-helmínticos.** Como mostra a Tabela 33.1, os novos fármacos praziquantel e mebendazol são adequados para o tratamento de muitas verminoses. Ambos são bem tolerados pelos humanos.

► **Inseticidas e acaricidas.** Enquanto as pulgas podem ser combatidas com eficácia com a desinfecção de roupas e ambientes, os ácaros (sarna) e piolhos (pediculose) necessitam da aplicação tópica de inseticidas no indivíduo infestado.

O **clorofenotano (DDT)** mata os insetos mesmo com a absorção de quantidades muito pequenas, por exemplo, por meio do contato das patas com superfícies aspergidas (inseticida

de contato). Os insetos morrem sob convulsões em consequência de lesões no sistema nervoso. Em humanos, o DDT atua como neurotóxico somente depois da absorção de quantidades elevadas. O DDT é quimicamente estável e degradado em velocidades extremamente baixas no ambiente e no organismo. Altamente lipofílico, acumula-se no tecido adiposo dos seres vivos. O uso disseminado do DDT no controle de pragas acarretou o acúmulo na cadeia alimentar em níveis alarmantes. Por essa razão, o uso está atualmente proibido em vários países.

O **lindano** é o isômero γ do **hexaclorocicloexano**. Também atua como neurotóxico nos insetos (bem como em humanos). Pode ocorrer irritação da pele ou de membranas mucosas por uso tópico. O lindano atua contra pulgas, piolhos e até mesmo ácaros intradermais (*Sarcoptes scabiei*, agente da sarna). Além disso, é degradado mais rapidamente do que o DDT.

Uma alternativa para a aplicação local contra piolhos e ácaros são os **piretroides** (derivados de substâncias presentes em crisântemos): *aletrina I* e *bioaletrina*. Para retardar a rápida degradação do piretroide pelos parasitas, os medicamentos de uso tópico contêm o inibidor de CYP butóxido de piperonila. Contra o agente da sarna também é eficaz o benzoato de benzila (em emulsão a 25%).

Tabela 33.1 Tratamento das verminoses

Helminthos (vermes)	Anti-helmíntico de escolha
Platelmintos (vermes chatos)	
<ul style="list-style-type: none"> Cestódeos (vermes em fita, solitárias) Trematódeos (vermes sugadores, fasciolídeos) p. ex., espécies de <i>Schistosoma</i> (esquistossomose) 	<ul style="list-style-type: none"> Praziquantel Praziquantel
Nematódeos (vermes redondos, lombrigas), p. ex.	
<ul style="list-style-type: none"> <i>Enterobius vermicularis</i> (anteriormente <i>Oxyurus vermicularis</i>, oxiúro) <i>Ascaris lumbricoides</i> (lombrigas, bichas) <i>Trichinella spiralis</i> (triquinela) 	<ul style="list-style-type: none"> Mebendazol Mebendazol Mebendazol

A. Fármacos contra endoparasitas e ectoparasitas

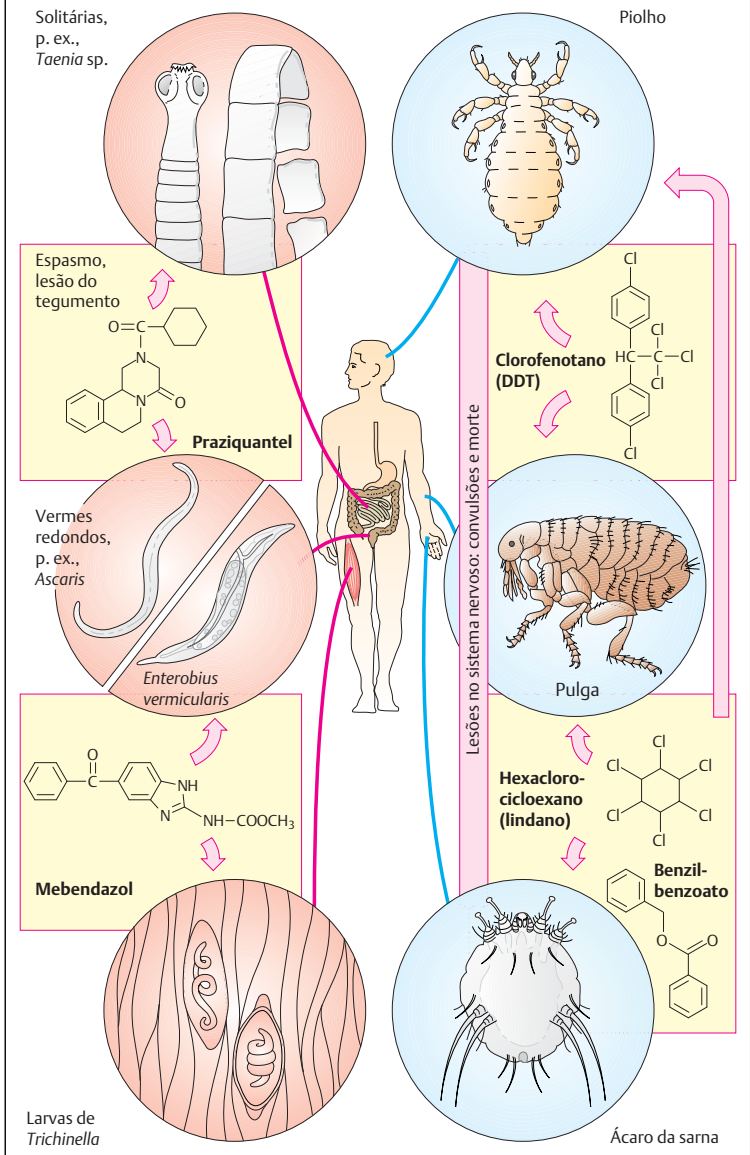


Figura 33.1

Antimaláricos

A malária é causada por plasmódios, que são organismos unicelulares (protozoários). Os agentes são transmitidos ao homem na forma de esporozoítos pela picada de mosquitos do gênero *Anopheles* infectados (► Fig. 34.1A). Os esporozoítos invadem as células parenquimatosas hepáticas, onde se desenvolvem em esquizontes (lesão tecidual primária), que dão origem a inúmeros merozoítos que entram no sangue. Esse ciclo pré-eritrocitário é assintomático. No sangue, os parasitas entram nas hemácias (ciclo eritrocitário). Os merozoítos resistentes do eritrócito infectado são liberados com hemólise e crise febril, e mais hemácias são infectadas. O tempo para formar a próxima "safa" de merozoítos determina o intervalo entre as crises febris. Nos casos de *Plasmodium vivax* e *P. ovale*, alguns esporozoítos podem se tornar latentes no fígado como "hipnozoítos" e podem permanecer nesse estado durante meses ou anos antes de iniciarem a esquizogonia.

As distintas fases de desenvolvimento podem ser eliminadas por diversos fármacos. O mecanismo de ação é conhecido para alguns fármacos: os "clássicos" *quinina* e *cloroquina* acumulam-se no interior do vacúolo ácido dos esquizontes no sangue e inibem a polimerização do heme liberado da digestão da hemoglobina. O heme livre é tóxico para os esquizontes. A *mefloquina* e a *lumefantrina* podem ter um mecanismo semelhante. A *piperaquina* é estruturalmente semelhante à cloroquina, mas apresenta outra conduta de resistência.

Também são inibidores da hemopolimerização os derivados da *artemisinina* (p. ex., *arteméter*). Eles se originam da planta *qinghaosu* (*Artemisia* sp.) do Leste Asiático. Sua ação parece ser decorrente de uma reação do grupo epóxido com ferro heme e da formação de um metabólito reativo. A *atovaquona* suprime a síntese de bases pirimidínicas, provavelmente interferindo no transporte de elétrons da mitocôndria. O *proguanil* (e sua forma ativa, o *cicloguanil*) inibe o ácido di-hidrofolico-redutase (p. 272) dos protozoários e, com isso, sua síntese de purinas e timidina. Não está estabelecido o mecanismo de ação da *primaquina*.

A escolha do antimalárico deve levar em conta a tolerância do hospedeiro e a resistência do plasmódio.

► **Resistência.** O *Plasmodium falciparum*, responsável pela forma mais perigosa da malária, é particularmente propenso a desenvolver resistência. A prevalência das cepas resistentes aumenta à medida que o uso do mesmo fármaco se torna mais frequente.

► **Profilaxia da malária.** A prevenção das picadas dos mosquitos transmissores é o mais importante: proteção da pele com roupas, repelentes, telas, inseticidas, etc. Para a **proteção medicamentosa**, servem os fármacos contra esquizontes no sangue: *atovaquona* mais *proguanil* ou, para permanências mais longas do que 1 mês, *mefloquina* (meia-vida de eliminação de 2 a 3 semanas). Atenção: a *mefloquina* pode causar graves distúrbios psiquiátricos! O antibiótico *doxiciclina* também é ativo, mas não registrado para essa indicação. A *cloroquina* também é útil em regiões onde não há resistência, assim como a *primaquina* contra a malária terciana. A *primaquina* é eficaz contra os esquizontes primários teciduais de todos os tipos de plasmódios, mas não é utilizada na profilaxia de longa duração em virtude da tolerância insatisfatória e do risco de resistência dos plasmódios.

Os fármacos contra os esquizontes no sangue não controlam a infecção assintomática do fígado, apenas a infecção das hemácias causadoras da doença ("tratamento de supressão"). Contra parasitos eventualmente presentes no fígado, utiliza-se *primaquina* por 2 semanas após encerrar a permanência na área onde a malária é endêmica.

► **Tratamento da malária.** Dependendo das circunstâncias, são possíveis distintas condutas (segundo a Associação Alemã de Medicina Tropical e Saúde Internacional, www.dtg.org, outubro de 2013):

- *Arteméter* + *lumefantrina*
- *Atovaquona* + *proguanil*
- *Piperaquina* + *di-hidroartemisinina*
- *Cloroquina*
- *Mefloquina*

A. Malária: estágios do ciclo de vida dos plasmódios no homem – opções terapêuticas

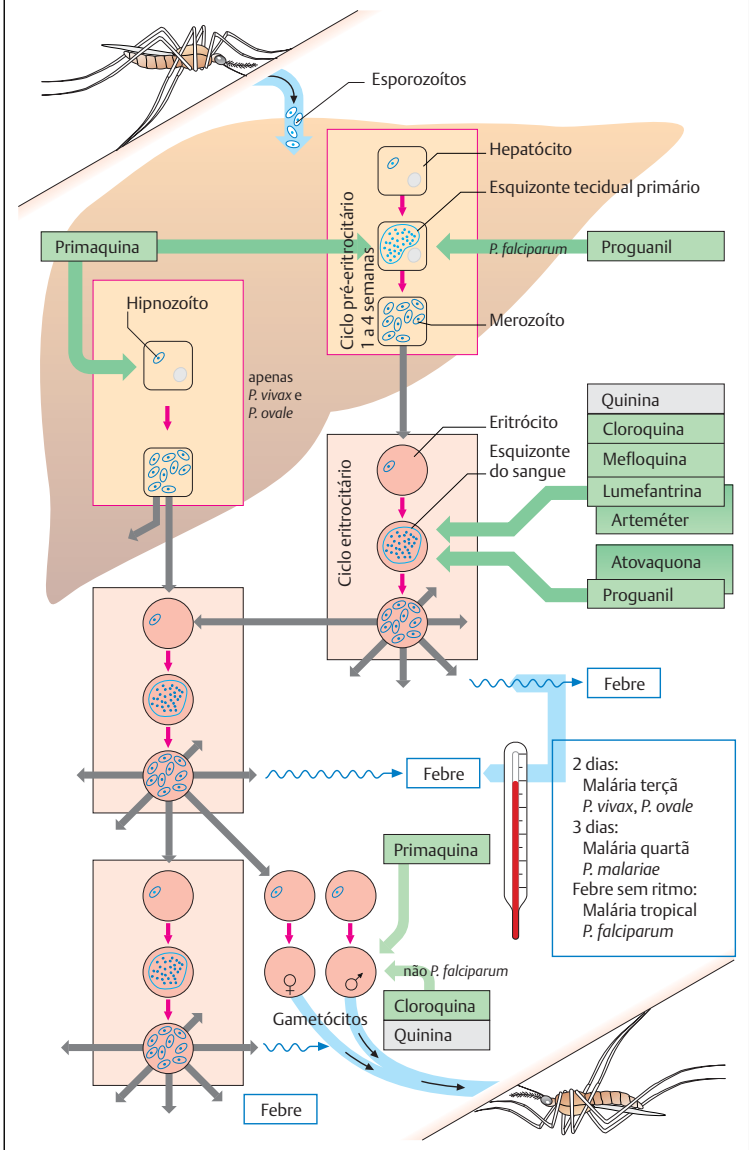


Figura 34.1

Outras doenças tropicais

Além da malária, outras doenças tropicais e seus possíveis tratamentos serão considerados pelas seguintes razões: (1) devido ao enorme crescimento nas viagens globais, os habitantes de zonas climáticas temperadas tornam-se expostos ao risco de infecção com patógenos de doenças tropicais; e (2) a propagação de algumas doenças tropicais é de dimensões inimagináveis, com o número de vítimas na casa de milhões.

a) **Amebíase.** O patógeno *Entamoeba histolytica* vive e se multiplica no colo (como consequência, ocorrem diarreias) e na forma de cisto vive no fígado, entre outros locais. Nas regiões tropicais, quase metade da população pode estar afetada; a transmissão ocorre pela via fecal-oral. O **tratamento** mais eficaz contra a infestação intestinal e a doença sistêmica é o metronidazol. Se falhar, pode ser necessária uma combinação com cloroquina, emetina ou tetraciclina.

b) **Leishmaniose.** Os patógenos são protozoários flagelados transmitidos aos humanos por moscas. Os parasitas são fagocitados por macrófagos, permanecem nos fagolisossomos e multiplicam-se até que a célula morra e os parasitas possam infectar novas células. **Sintomas:** existe uma forma visceral, denominada calazar, e uma forma cutânea ou mucocutânea (► Fig. 34.2A). Estima-se que 12 milhões de pessoas estejam afetadas. O **tratamento** é difícil: compostos de antimônio pentavalente, como o estibogliconato, precisam ser administrados por longos períodos. Os efeitos adversos são acentuados.

c) **Infecções por tripanossomas.** Os patógenos *Trypanosoma brucei* (doença do sono) e *T. cruzi* (doença de Chagas) são protozoários flagelados. O *T. brucei* (► Fig. 34.2C) é transmitido pela mosca-tsé-tsé, encontrada nas Áfricas Ocidental e Oriental. Após um estágio inicial (inchaço dos nódulos linfáticos, mal-estar, hepatoesplenomegalia, entre outros), segue a invasão do SNC com letargia, distúrbios extrapiramidais, sintomas similares aos que ocorrem no Parkinson, coma e morte. **Tratamento:** suramina via IV por tempo prolongado ou

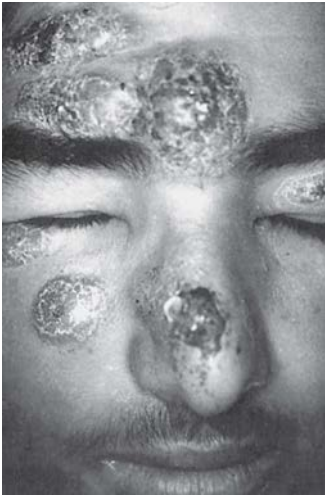
pentamidina (embora menos eficaz). Quando o SNC é afetado, devem ser administrados arsenicais (p. ex., melarsoprol), fármacos altamente tóxicos. O *T. cruzi* só é encontrado nas Américas Central e do Sul e é transmitido pelo hematófago barbeiro. Esse parasita infiltra-se preferencialmente na musculatura cardíaca, onde causa danos às fibras musculares e ao tecido de condução. As mortes resultam da insuficiência cardíaca. **Tratamento:** insatisfatório.

d) **Esquistossomose (bilharziase).** Os patógenos são trematódeos com um ciclo de vida complexo que necessitam de caramujos (aquáticos) como hospedeiro intermediário. Larvas cercárias de vida livre penetram na pele intacta dos humanos. Os vermes adultos (*Schistosoma mansoni*, ► Fig. 34.2D) vivem nos vasos venosos. Ocorrência: países tropicais ricos em habitats aquáticos. Cerca de 200 milhões de humanos estão contaminados. **Tratamento:** dose única de praziquantel 10 a 40 mg/kg, que é altamente eficaz e tem mínimos efeitos adversos próprios, embora as substâncias liberadas com a degeneração dos vermes possam causar problemas.

e) **Filariase.** Na sua microforma, a *Wuchereria bancrofti* é transmitida por mosquitos. O parasita adulto vive no sistema linfático e causa inflamações e bloqueio da drenagem linfática, levando à elefantíase nos casos extremos (► Fig. 34.2B). **Tratamento:** dietilcarbamazepina por várias semanas; as reações adversas devem-se principalmente a produtos resultantes da desintegração dos vermes.

f) **Oncocercose (oncocercíase, oncocercose ocular).** O patógeno *Onchocerca volvulus* é uma filária transmitida pela mosca negra. Os parasitas adultos (que têm vários centímetros de comprimento) formam entrelaçamentos e nódulos (oncocercomas) na pele e têm uma propensão particular a invadir o globo ocular, o que resulta em cegueira. Cerca de 20 milhões de habitantes de margens de rios de curso rápido são afetados pela cegueira. **Tratamento:** ivermectina (0,15 mg/kg, dose única); os efeitos adversos são causados, em parte, pela desintegração dos vermes.

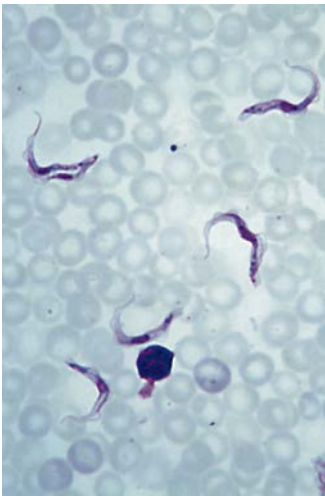
A. Leishmaniose —
Patógeno: *Leishmania major*



B. Elefantíase —
Patógeno: *Wuchereria bancrofti*



C. Trypanosoma brucei —
Patógeno causador da doença do sono



D. Schistosoma mansoni —
Patógeno causador da esquistossomose



Figura 34.2

Fármacos contra quimioterapia dos tumores malignos

Um tumor (neoplasia) é formado por células que se proliferam independentemente do "projeto de construção do organismo". O tumor maligno (câncer) existe quando o tecido tumoral invade de forma destrutiva o tecido saudável vizinho ou quando as células tumorais se deslocam até outros órgãos, podendo formar tumores secundários (metástases). A cura exige a eliminação de todas as células malignas (tratamento curativo). Quando isso não é possível, são feitos esforços para retardar o crescimento do tumor e, assim, prolongar a vida do paciente (tratamento paliativo). A quimioterapia enfrenta dificuldades devido às células malignas serem endógenas e praticamente carecerem de propriedades metabólicas específicas.

Os **citostáticos** (► Fig. 35.1A) são fármacos citotóxicos que afetam sobretudo células em proliferação ou em divisão (mitose). As células malignas em rápida divisão são as preferencialmente lesadas. A lesão aos processos mitóticos não só retardam o crescimento do tumor, mas também podem iniciar a apoptose (autodestruição das células afetadas). Os tecidos com índice baixo de mitose, como a maioria dos tecidos saudáveis, permanecem praticamente ilesos. Contudo, isso também se aplica aos tumores malignos constituídos de células diferenciadas de multiplicação lenta. Alguns tecidos saudáveis fisiologicamente têm taxas de mitose elevadas. O tratamento com citostáticos inevitavelmente atinge esses tecidos. Assim, ocorrem os **efeitos adversos típicos**:

A queda dos cabelos resulta da lesão aos folículos pilosos; os *distúrbios gastrintestinais*, como diarreia, resultam da reposição inadequada dos enterócitos, cuja vida se limita a poucos dias; as náuseas e os vômitos resultam da estimulação de quimiorreceptores na área postrema (p. 342); e a *menor resistência às infecções* resulta da fragilização do sistema imune (p. 304). Além disso, os citostáticos causam

depressão da medula óssea. A reposição das hemácias depende da atividade mitótica das células-tronco e células-filhas da medula óssea. Quando a proliferação mieloide é interrompida, os granulócitos de vida curta são os primeiros a ser afetados (*neutropenia*), depois as plaquetas (*trombopenia*) e, por fim, as hemácias que têm vida mais longa (*anemia*). Pode ocorrer *infertilidade* causada pela supressão da espermatogênese ou da maturação folicular. A maioria dos citostáticos desorganiza o metabolismo do DNA. Isso acarreta o risco de alteração genômica potencial nas células saudáveis (*efeito mutagênico*). Possivelmente isso justifica a ocorrência de leucemias vários anos após o tratamento citostático (*efeito carcinogênico*). Além disso, são esperadas malformações congênitas quando os citostáticos precisam ser utilizados durante a gestação (*efeito teratogênico*).

Os citostáticos possuem diferentes **mecanismos de ação**.

► **Lesão ao fuso mitótico** (► Fig. 35.1B). Por meio das proteínas contráteis do fuso, os cromossomos duplicados devem se separar antes de a célula se dividir. Esse processo é bloqueado pelos denominados *venenos de fuso*, como, entre outros, a colchicina (p. 18). Um componente importante do fuso são os microtúbulos, que consistem nas proteínas α e β -tubulina. Os túbulos desnecessários são hidrolisados, e as subunidades são recicladas. Os alcaloides da *Vinca rosea*, vincristina e vimblastina, inibem a polimerização das subunidades de tubulina em microtúbulos. Um efeito adverso previsível é a lesão ao sistema nervoso, originado da lesão aos mecanismos de transporte axonal que são operados por microtúbulos.

O *paclitaxel* origina-se do córtex do cipreste-do-pacífico. Ele inibe o desmonte dos microtúbulos, induz a formação de microtúbulos atípicos e, assim, impede o reaproveitamento da tubulina em microtúbulos que funcionem adequadamente. O *docetaxel* é um derivado semissintético.

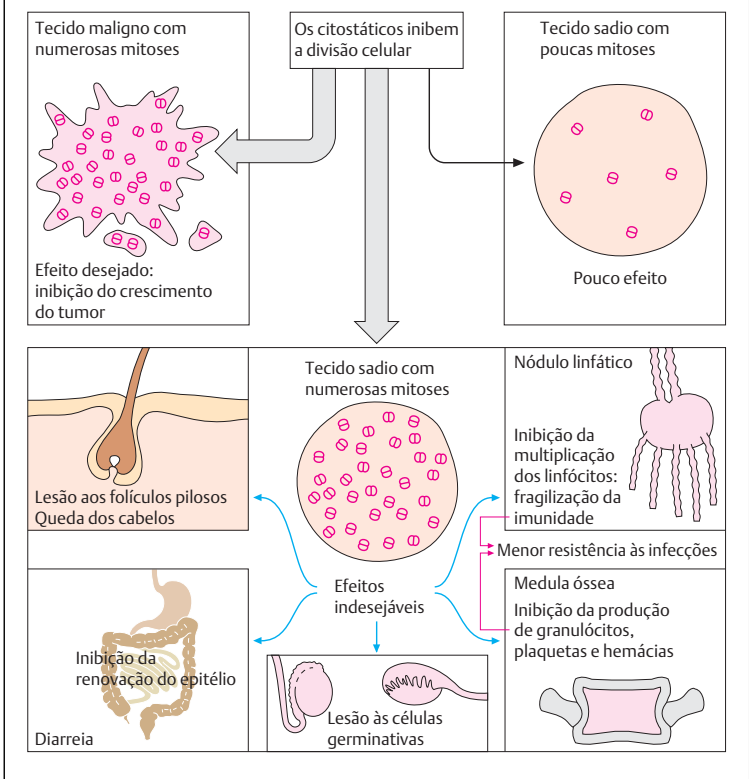
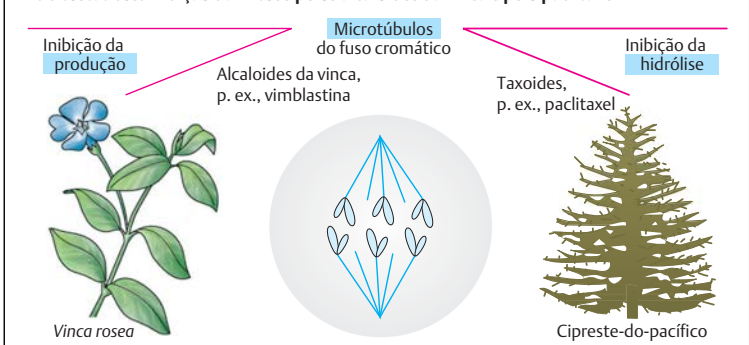
A. Quimioterapia dos tumores: efeitos principal e adversos**B. Citostáticos: inibição da mitose pelos alcaloides da vinca e pelo paclitaxel**

Figura 35.1

► **Inibidores da síntese de DNA e RNA** (► Fig. 35.2A). A mitose é precedida pela replicação dos cromossomos (síntese de DNA) e pelo aumento da síntese de proteínas (síntese de RNA). O DNA existente (em cinza) serve de matriz para a síntese do novo DNA ou RNA (em azul). A síntese de novo pode ser inibida pelos seguintes mecanismos.

► **Lesão da matriz** (► Fig. 35.2.1). Os **citostáticos alquilantes** são compostos reativos que transferem resíduos alquila em ligação covalente para o DNA. Por exemplo, a mecloretamina (mostarda nitrogenada), ao soltar seus átomos de cloro, é capaz de fazer ligações cruzadas entre as duplas-fitas do DNA. A leitura correta da informação genética torna-se impossível. Outros fármacos alquilantes são *clorambucila*, *melfalana*, *ciclofosfamida*, *ifosfamida*, *lomustina*, *bussulfano*, *tiotepa*, *mitomicina*, *procarbazina*, *dacarbazina* e *temozolomida*. As reações adversas incluem lesões pulmonares pelo bussulfano e lesão da mucosa da bexiga pelo metabólito da ciclofosfamida, a acroleína (que pode ser prevenida pelo uroprotetor MESNA = 2-mercaptoetanossulfonato sódico). Os **compostos que contêm platina** como a *cisplatina*, a *carboplatina* e a *oxaliplatina* liberam a platina, que se liga ao DNA.

Os **antibióticos citostáticos** se inserem na dupla-fita do DNA, o que pode levar à ruptura da fita (p. ex., com *bleomicina*). Os *antibióticos antraciclínicos* *daunorrubina* e *doxorrubina* (*adriamicina*) podem induzir miocardiopatia. Para diminuir a cardiomiotoxicidade, foram desenvolvidas a *epirrubina* e a *idarubicina*. Também se intercala, embora não seja antibiótico, a *trabectedina* da ascídia (urocordado). A ser acrescentados: *mitoxantrona* e *pixantrona*.

A **indução de quebra de fitas** pode resultar da inibição da topoisomerase. As **epidodofilotoxinas** *etoposídeo* e *teniposídeo* interagem com a topoisomerase II, cuja função é abrir, transpor e tornar a fechar as fitas de DNA. Ao inibir o fechamento, esses fármacos causam ruptura da fita. As “**tecanas**” *topotecana* e *irinotecana* são derivadas da camptotecina, obtida das frutas de uma árvore chinesa. Elas inibem a topoisomerase I, o que induz quebras da fita simples de DNA.

► **Inibição da síntese de componentes** (► Fig. 35.2.2). O ácido tetraidrofolíco (THF) é necessário para a síntese das bases purínicas

e da timidina. A formação do THF a partir do ácido fólico envolve a di-hidrofolato-redutase (p. 272). O análogo do folato *metotrexato* inibe a enzima. As reservas celulares de THF se esgotam. O efeito desses antimetabólitos pode ser revertido pela administração de ácido fólico (5-formil-THF, ácido folínico, fator citrovorum). O *pemetrexede* atua, em princípio, como o metotrexato. A *hidroxiureia* (*hidroxicarbamida*) inibe a ribonucleotídeo-redutase que normalmente converte ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos utilizados subsequentemente na construção do DNA.

► **Incorporação de componentes falsos** (► Fig. 35.2.3). Nucleobases falsas (6-mercaptopurina; 5-fluoruracil), nucleosídeos anormais com açúcares incorretos (p. ex., *citarabina* e *gencitabina*), bases falsas (p. ex., *cladribina*) ou ambos (p. ex., *fludarabina*, *capecitabina*) inibem a síntese de DNA/RNA ou causam a síntese de ácidos nucleicos falsos.

A *azacitidina* e a *decitabina* atuam freando o crescimento do tumor, possivelmente pela inibição da DNA-metiltransferase.

A 6-mercaptopurina resulta da biotransformação do precursor inativo *azatioprina* (fórmula em 3). O uricostático *alopurinol* (p. 350) inibe a degradação da 6-mercaptopurina, de forma que a coadministração dos dois fármacos requer a redução da azatioprina.

► **Associação de fármacos.** Os citostáticos são frequentemente administrados em regimes terapêuticos complexos destinados a melhorar a eficácia e a tolerância ao tratamento.

► **Tratamento de apoio.** A quimioterapia do câncer pode ser auxiliada por medidas complementares. Contra os vômitos induzidos pelos citostáticos são utilizados: 1) como “tratamento básico”, a *dexametasona*, à qual podem ser acrescentados 2) antagonistas do receptor 5-HT₃ como a *ondansetrona* (contra a êmese precoce) e 3) o antagonista de receptor NK₁ *aprepitanto* (ativo contra êmese tardias, que ocorrem após mais de 24 horas). A depressão da medula óssea pode ser antagonizada pelos fatores estimulantes de colônias granulocíticas e de colônias granulocíticas e macrófagos (*filgrastim* e *lenograstim*, respectivamente).

As lesões das mucosas podem ser amenizadas com o fator de crescimento de queratinócitos, o *palferrina*.

**A. Citostáticos: alquilantes e antibióticos citostáticos (1),
inibidores da síntese do ácido tetraidrofólico (2), antimetabólitos (3)**

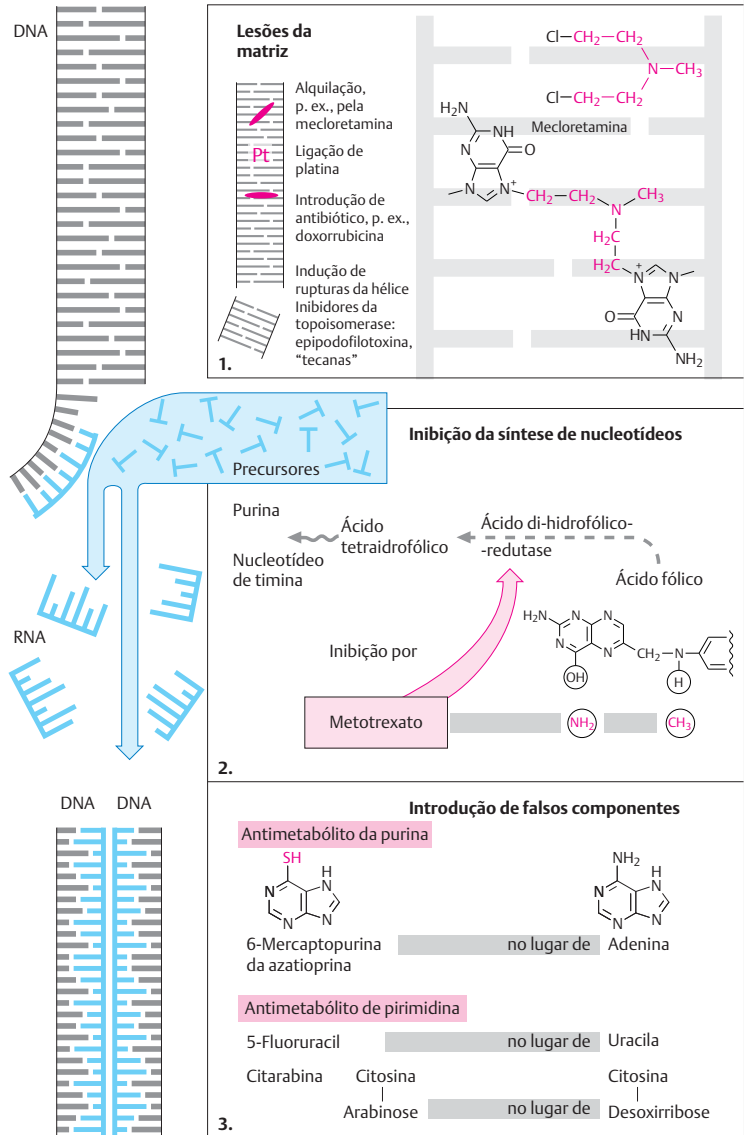


Figura 35.2

Interferência nas vias sinalizadoras da proliferação celular

Até mesmo as células malignas degeneradas necessitam do aporte adequado de nutrientes, obedecem a estímulos fisiológicos de crescimento e utilizam vias intracelulares de sinalização para dirigir sua multiplicação. É possível intervir em vários níveis desses processos (► Fig. 35.3A).

O anticorpo *bevacizumabe* atua contra o "fator de crescimento do endotélio vascular" (FCEV). Esse fator estimula a formação de novos vasos sanguíneos (p. 302). Sua neutralização deve "matar de fome" a neoplasia.

Os fatores de crescimento são proteínas que estimulam receptores situados no plasmalema. Logo se formam pares (dimerização de receptores) e, do lado citosólico, é ativada uma tirosina-cinase, de onde surgiu a denominação "**receptor tirosina-cinase**". Por meio de "autofosforilação" de determinados restos de tirosina, o receptor adquire a capacidade de ativar moléculas sinalizadoras intracelulares em sequência. Segue-se uma cadeia de sinais que leva à mitose. Nessa sequência, estão envolvidos os **cinases citoplasmáticas** que se dividem, conforme o substrato preferencial, em *tirosina-cinase* e *serina/treonina-cinase*.

O local de ligação do fator de crescimento do receptor da tirosina-cinase pode ser bloqueado. Na família dos "receptores do fator de crescimento epidérmico humano" (HERs*), isso é utilizado no subtipo HER-1 pelo *cetuximabe* (indicação: carcinoma colorretal) e no subtipo HER-2 pelo *trastuzumabe* (p. 302), indicado para carcinoma de mama. No domínio catalítico intracelular do HER-1, liga-se o inibidor *erlotinibe* (utilizado no carcinoma brônquica de células não pequenas). Esse e os outros inibidores de cinases são (ao contrário dos anticorpos) moléculas pequenas ativas por via oral. O *sunitinibe* tem um amplo efeito inibidor contra diversos receptores de tirosina-cinase, além de contra os receptores do FCEV (indicação, p. ex., carcinoma de células renais), entre outros.

Para o bloqueio de cinases intracelulares, utiliza-se o inibidor de tirosina-cinase *imatinibe* (p. 302), que também inibe alguns receptores de tirosina-cinase. O *sorafenibe* bloqueia de modo inespecífico tirosina-cinases citoplasmáticas e de receptores, além de serina/treonina-cinases

(incluindo raf-1). É fármaco de reserva contra o carcinoma de células renais. Quadros de síntese: ► Tabela 47.1 e ► Tabela 47.2. (p. 376 e seg.)

O processo de divisão celular, cronologicamente ordenado, requer a inativação programada das moléculas sinalizadoras. As fosforilações podem ser revertidas pelas fosfatases, e as moléculas sinalizadoras que não são mais necessárias são hidrolisadas. A ubiquitina encaminha as proteínas que devem ser degradadas ao proteossomo, onde são fragmentadas no canal catalítico. A ubiquitina é reaproveitada. O **inibidor de proteossomos bortezomibe** bloqueia a proteólise. O acúmulo de proteínas que devem ser degradadas conduz à morte celular (indicação no mieloma múltiplo).

O antigo hipnótico *talidomida* (conhecido pela catástrofe do Contergan®) atua contra o mieloma múltiplo como inibidor da proliferação celular, estimulante da apoptose, inibidor da angiogênese e ativador das células *natural killer*. O mecanismo de ação é pouco claro. Pelo menos em relação ao efeito teratogênico, existe a seguinte teoria: ligação na região promotora do DNA com sequência GGGCGG (caixotes GC) e inibição da expressão gênica. A *lenalidomida* e a *pomalidomida* são parentes estruturais e de mecanismo da talidomida.

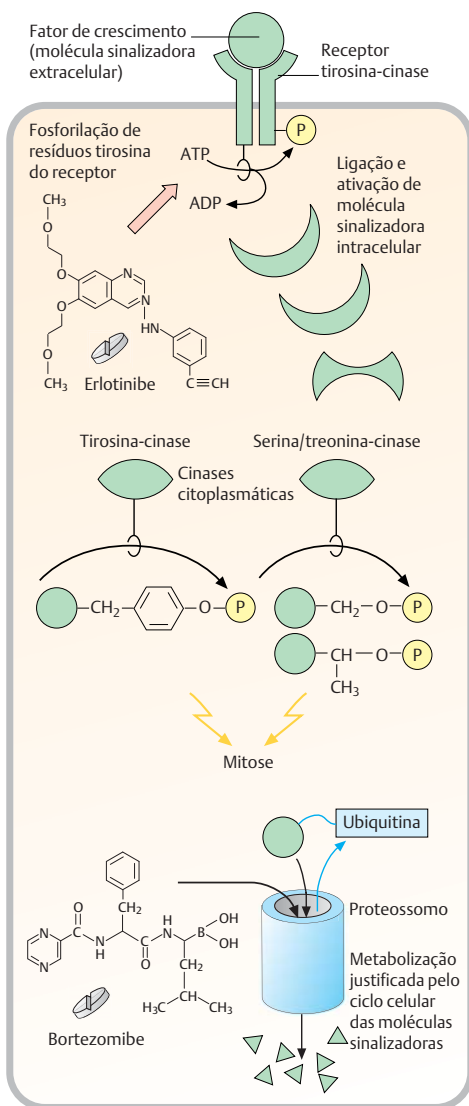
A influência das **vias sinalizadoras hormonais** é apresentada em outra seção deste livro (p. ex., superagonistas GnRH contra carcinoma de próstata, p. 236; e antagonistas de receptores de estrogênio e inibidores de aromatase contra carcinoma de mama, p. 254).

As **vias sinalizadoras imunológicas** são utilizadas com *interferona-α* contra leucemia de células ciliadas e *interleucina-2* (*aldesleucina*) contra o carcinoma avançado de células renais.

Deve-se notar que não são apenas receptores tirosina-cinase que estão envolvidos com o crescimento tumoral, mas também receptores acoplados à proteína G (GPCRs). Um GPCR denominado **Smoothened** tem papel central na **via sinalizadora Hedgehog**, importante no desenvolvimento embrionário e na diferenciação celular. O inibidor *vismodegibe* inibe esse receptor. O *vismodegibe* é utilizado por via oral contra carcinoma de células basais da pele. Importante: é teratogênico e, por isso, contraindicado durante a gestação.

* HER (do inglês, human epidermal growth factor receptors).

A. Interferência na sinalização da proliferação celular



Inativação do fator de crescimento

FCEV

Bevacizumabe

Bloqueio de receptor

Cetuximabe

HER-1

Inibição do receptor-cinase

HER-1

Erlotinibe

Inibição de cinases intracelulares

Tirosina-cinase

Imatinibe

bcr-abl

Serina/treonina-cinases

Sorafenibe

raf-1

Inibidores de proteossomo

Bortezomibe

Figura 35.3

Fármacos antineoplásicos especiais

Quando as células neoplásicas possuem propriedades metabólicas especiais, diferentes das de células normais, torna-se possível uma intervenção farmacoterapêutica específica (► Fig. 35.4A).

► **Imatinibe.** A leucemia mieloide crônica (LMC) resulta de um defeito genético nas células-tronco hematopoiéticas da medula óssea. Quase todos os pacientes de LMC possuem o cromossomo Filadélfia, que resulta da translocação entre os cromossomos 9 e 22. Dessa forma, no cromossomo 22 resulta um gene recombinante (gene *bcr-abl*) que codifica uma tirosina-cinase mutante com atividade desregulada (constitutiva) e aumentada, que promove a proliferação celular. O imatinibe é um inibidor de tirosina-cinase que inibe, sobretudo, essa enzima, mas que também interage com algumas outras cinases. Pode ser utilizado por via oral em LMC cromossomo Filadélfia positivo. O *dasatinibe* e o *nilotinibe* são fármacos de reserva para casos de resistência a *imatinibe*.

O **bevacizumabe** é um inibidor de angiogênese registrado para o tratamento de câncer de intestino, de mama e outras neoplasias. O desenvolvimento da neoplasia sólida depende do suprimento adequado de sangue. Proteínas sinalizadoras da família FCEV podem ser produzidas por quase todas as células. O estímulo importante para a liberação é a baixa pressão parcial de O₂, como, por exemplo, no interior de um tumor sólido maligno. O FCEV estimula preferencialmente a proliferação das células endoteliais. As novas células emigram e formam um lúmen, constituindo, assim, a ligação do tecido neoplásico ao suprimento sanguíneo. Contudo, a angiogênese apropriada também é necessária nas inflamações e na cicatrização. Os possíveis efeitos adversos são: perfuração gástrica ou duodenal, sangramento e, adicionalmente, hipertensão (por diminuição da produção de NO).

O **ranibizumabe** é quase o fragmento Fab do bevacizumabe e é utilizado por meio de injeções locais contra tumores de vasos na degeneração úmida da mácula ocular.

O **trastuzumabe** exemplifica o número crescente de anticorpos monoclonais que se tornou disponível para o tratamento antineoplásico. Os anticorpos são dirigidos contra proteínas da superfície celular, que são especialmente expressas pelas células cancerosas. O trastuzumabe liga-se ao HER-2, o receptor do fator de crescimento epidérmico. A densidade desse receptor é bastante aumentada em certos tipos de câncer de mama. Quando as células tumorais se ligam aos anticorpos, o sistema imune reconhece-as como células a serem eliminadas. O trastuzumabe é indicado nos casos avançados sob certas condições. O anticorpo é cardiotóxico e há indícios de que os cardiomiócitos também expressem o HER-2, que é um receptor tirosina-cinase. Deve ser mencionado que também pode ser inibido o domínio tirosina-cinase da proteína receptora voltado para o interior da célula: *lapatinibe*.

Mecanismos de resistência aos citostáticos

Após o êxito inicial, pode ocorrer perda do efeito devido ao aparecimento de células tumorais resistentes. Há diversos **mecanismos de resistência** (► Fig. 35.4B):

Diminuição da captação celular, por exemplo, pela diminuição da síntese da proteína de transporte, que é necessária para penetração do metotrexato na membrana.

Aumento da expulsão do fármaco: o aumento da síntese de glicoproteínas P, que transportam para fora da célula, por exemplo, antraciclina, alcaloides da vinca, epipodofilotoxinas e paclitaxel ("resistência a vários fármacos", prolifera o gene *mdr-1*).

Redução da bioativação de um profármaco, como, por exemplo, da citarabina, que só se torna citotóxica após fosforilação intracelular em trifosfato de citarabina.

Alteração do local de ação, por exemplo, aumento da síntese de di-hidrofolato-redutase para compensar a ação do metotrexato.

Reparo das lesões, por exemplo, pelo aumento da eficiência das enzimas de reparo do DNA por lesões causadas por cisplatina.

Inibição da apoptose pela ativação de mecanismos celulares antiapoptóticos.

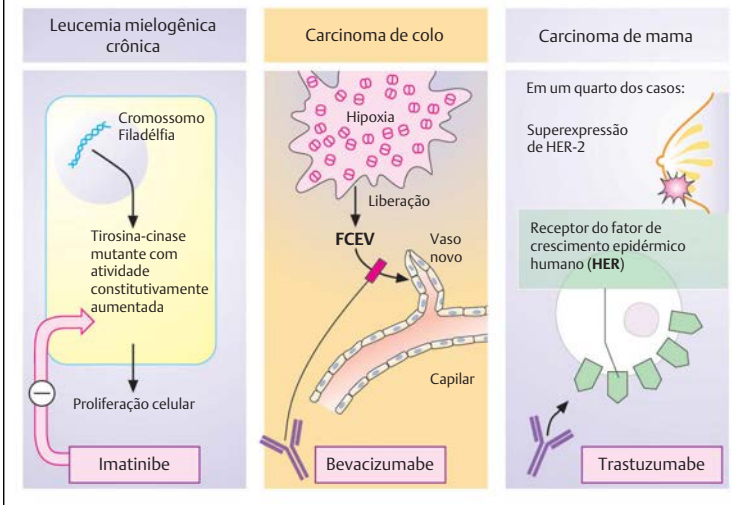
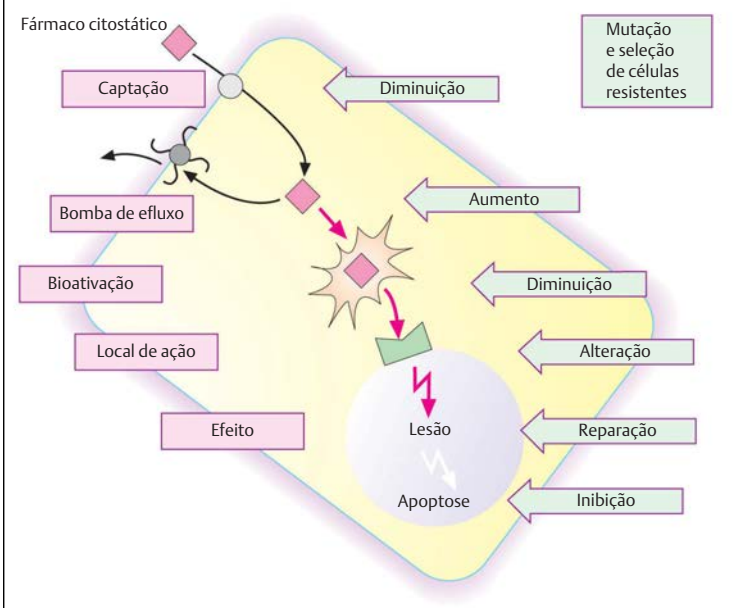
A. Fármacos antineoplásicos especiais**B. Mecanismos de resistência aos citostáticos**

Figura 35.4

Inibição das respostas imunes

A supressão das respostas imunes é útil nos *transplantes de órgãos* para evitar a rejeição e no tratamento das *doenças autoimunes*. Contudo, a imunossupressão também causa *diminuição das defesas* contra patógenos infecciosos e um aumento de longa duração no *risco de neoplasias*.

A **resposta imune** específica começa com a ligação do antígeno aos linfócitos que têm os receptores apropriados. Os linfócitos B "reconhecem" as estruturas da superfície do antígeno por meio de receptores de membrana, que se assemelham aos anticorpos formados subsequentemente. Os linfócitos T necessitam da apresentação do antígeno na superfície do macrófago ou outras células junto com o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) para reconhecer as estruturas antigênicas por meio do receptor da célula T. Adjacente ao receptor está o complexo CD3, bem como o CD4 (nas células T auxiliares) ou o CD8 (nos linfócitos T citotóxicos). As proteínas CD participam do acoplamento ao MHC. Outras proteínas de membrana também fazem contatos, reforçando a ativação das células T: por parte da célula que apresenta antígeno a CD80/86 e por parte do linfócito a CD28. Aqui está instalado um freio fisiológico: o linfócito ativado libera moléculas fictícias, tipo CD28, no espaço extracelular, e as proteínas CD80/86 "tamponam" e impedem a ativação de contato nos linfócitos. Essa molécula fictícia é denominada CTLA-4. Para a ativação dos linfócitos, além do reconhecimento do antígeno, é importante a estimulação por mediadores do tipo citocinas. Os macrófagos produzem a interleucina-1 e as células auxiliares T produzem diversas interleucinas, incluindo a interleucina-2. Os linfócitos antígeno-específicos proliferam-se, e as defesas imunológicas são postas em ação.

► **Interferência no reconhecimento do antígeno.** O acetato de glatirâmer é formado por peptídeos de comprimentos variados, polimerizados em sequência aleatória dos aminoácidos glutamina, lisina, alanina e tirosina. Pode ser utilizado no tratamento da esclerose múltipla juntamente com interferon- β . Essa doença é causada por uma autoagressão mediada pelo linfócito T contra oligodendrítes que formam a bainha de mielina dos axônios do SNC. A proteína básica da mielina atua como antígeno. O glatirâmer assemelha-se a essa proteína e bloqueia os receptores do antígeno, interferindo no reconhecimento do antígeno pelos linfócitos.

O **abatacepte** é uma proteína de fusão da molécula CTLA-4 fictícia da CD-28 dos linfócitos com um segmento Fc do anticorpo. Ele imita o freio fisiológico da estimulação das células T mediado por antígeno. É utilizado na artrite reumatoide (p. 360). O análogo construído, *belatacepte*, é utilizado para imunossupressão em transplantes renais.

► **Inibição da produção e ação das citocinas.** Os **glicocorticoides** modulam a expressão de inúmeros genes. Assim, por exemplo, inibe-se a produção de IL-1 e IL-2, o que explica a supressão das respostas imunes dependentes das células T. Além disso, os glicocorticoides interferem nas citocinas e moléculas sinalizadoras de inflamação em vários outros locais. Os glicocorticoides são utilizados em transplantes de órgãos, doenças autoimunes e distúrbios alérgicos. O uso sistêmico apresenta o risco de provocar a síndrome de Cushing iatrogênica (p. 242).

A **ciclosporina A** e os fármacos relacionados inibem a produção de citocinas, em particular a IL-2. Em contrapartida aos glicocorticoides, a grande quantidade de efeitos metabólicos acompanhantes está ausente. Mais informações são fornecidas na seção sobre inibidores de calcineurina (p. 306).

A **anacina** é uma forma recombinante de um antagonista endógeno no receptor da IL-1. É utilizada na artrite reumatoide (p. 360).

O **basiliximabe** é um anticorpo monoclonal contra o receptor da IL-2. Consiste em fragmentos murinos Fab e um segmento humano Fc. É utilizado para suprimir reações de rejeição de transplantes. Outros inibidores de interleucina são o *tocilizumabe* (p. 360) e o *ustekinumabe* (p. 378).

► **Desorganização do metabolismo celular com inibição da proliferação.** Alguns citostáticos, em dosagens menores do que as necessárias para combater as neoplasias, são empregados para imunossupressão; por exemplo, *azatioprina*, *metotrexato* e *ciclofosfamida*. O efeito antiproliferativo não é específico contra linfócitos e também envolve células das linhagens T e B.

O **micofenolato de mofetila** tem efeito mais específico nos linfócitos do que em outras células. Ele inibe a inosina monofosfato-desidrogenase, sobretudo necessária para catalisar a síntese de purinas nos linfócitos. É utilizado na rejeição aguda de tecidos.

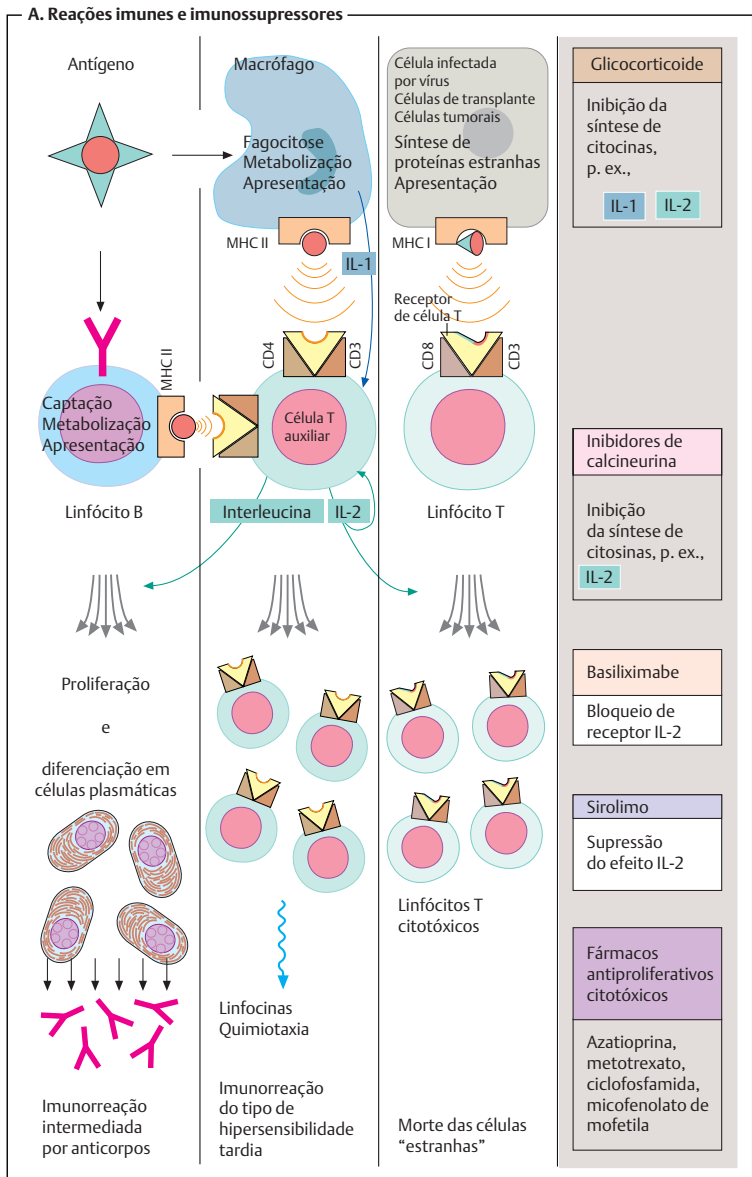


Figura 36.1

Inibidores da calcineurina, sirolimo

A **ciclosporina A** (ciclosporina, ► Fig. 36.2A) é de origem fúngica. É um peptídeo composto por 11 aminoácidos, em parte atípicos. Consequentemente, a ciclosporina administrada por via oral não é degradada pelas proteases gastrintestinais. Nas células T auxiliares, ela *inibe a produção de IL-2*, interferindo na regulação transcricional dessa proteína.

Normalmente, o “fator nuclear de células T ativadas” (FNCTA) promove a expressão da IL-2. Isso requer a desfosforilação do seu precursor – o FNCTA fosforilado, catalisado pela calcineurina-fosfatase –, permitindo ao FNCTA entrar no núcleo da célula a partir do citosol. A ciclosporina A fixa-se à proteína *ciclofilina* no interior da célula, o complexo inibe a calcineurina e, assim, a produção de IL-2.

Os avanços na moderna *medicina dos transplantes* devem-se, em grande parte, à introdução da ciclosporina A. Atualmente, ela também é empregada em certas doenças autoimunes, dermatite atópica e outras doenças.

O principal efeito adverso da ciclosporina A é a *nefrotoxicidade*. Sua dosagem precisa ser titulada de forma que o nível sérico nunca seja muito alto (o que reduz o risco de lesão renal) nem muito baixo (acontece reação de rejeição). Para complicar, a ciclosporina A é difícil de manejar terapêuticamente. A absorção por via oral é incompleta. Uma bomba de efluxo, de glicoproteína P, transporta a ciclosporina A de volta para o lúmen intestinal, ou ela é degradada pela citocromo-oxidase da subfamília 3A. As enzimas hepáticas CYP3A4 contribuem para a eliminação pré-sistêmica e são responsáveis pela eliminação da ciclosporina disponível sistemicamente. Diversas interações podem ocorrer por interferência na CYP3A4 e na glicoproteína P. Para o ajuste ideal da dosagem, é indispensável a *mensuração dos níveis plasmáticos*.

A supressão fármaco-mediada da rejeição dos transplantes requer um longo período de tratamento. A prolongada imunossupressão aumenta o risco de tumores malignos. Os fatores de risco para doenças cardiovasculares podem ser afetados de modo desfavorável – uma preocupação crítica e importante no prognóstico de longo prazo.

O **tacrolimo** origina-se de bactérias *Streptomyces*. Em princípio, atua como a ciclosporina A. No nível molecular, contudo, seu “receptor” não é a ciclofilina, mas uma proteína denominada ligadora FK. O tacrolimo também é utilizado para prevenir a rejeição dos transplantes. Sua penetração epitelial é superior à da ciclosporina A, permitindo aplicação tópica na dermatite atópica.

O **sirolimo** (rapamicina, ► Fig. 36.2A) é outro macrolídeo proveniente das bactérias *Streptomyces*. Sua ação imunossupressora não se deve à inibição de calcineurina. Ele forma um complexo com a proteína FK, impondo-lhe uma conformação especial, e o complexo, então, inibe a mTOR-fosfatase (do inglês *mammalian target of rapamycin* [alvo mamífero de rapamicina]). Este último opera na via de sinalização entre o receptor da IL-2 até a ativação da mitose nos linfócitos. Assim, o sirolimo inibe a proliferação dos linfócitos. Está aprovado para a prevenção da rejeição de transplantes.

O **everolimo** é similar ao sirolimo em estrutura e função. O sirolimo também é utilizado para o revestimento de *stents* colocados nos vasos após dilatação de estreitamentos coronário-escleróticos para mantê-los abertos. Nesse uso, o sirolimo deve inibir a proliferação da parede vascular, o que levaria ao estreitamento do vaso. O aparentado *tensiolimo* é utilizado contra o carcinoma de células renais.

A. Inibidores de calcineurina e sirolimo (rapamicina)

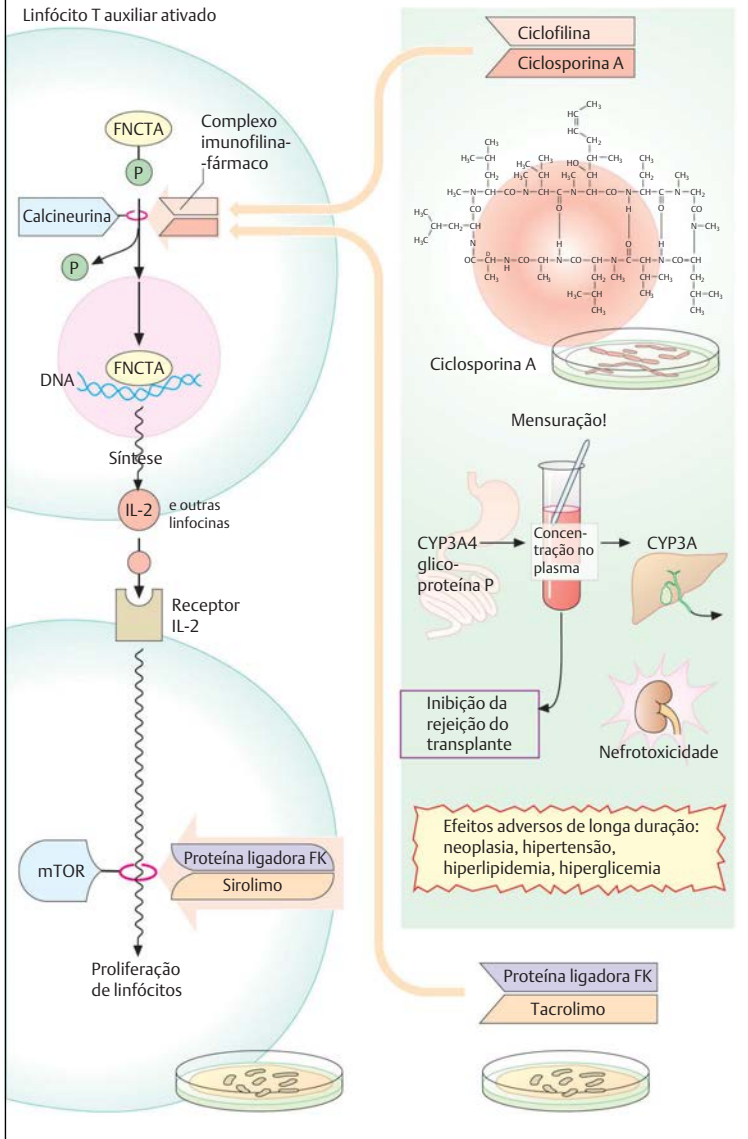


Figura 36.2

Antídotos e tratamento das intoxicações

Os antagonistas ou antídotos utilizados para neutralizar a dosagem excessiva de fármacos são apresentados dentro de cada seção; por exemplo, a fisostigmina para a intoxicação com atropina; a naloxona para a intoxicação com opioides; o flumazenil para a dosagem excessiva de benzodiazepinas; os fragmentos de anticorpos para a intoxicação com “digitálico”; e a N-acetilcisteína para intoxicação por paracetamol.

Os **fármacos quelantes** (► Fig. 37.1) servem como antídoto para as intoxicações por metais pesados. Eles devem complexar-se com os íons de metais pesados e, assim, “inativá-los”. Quelatos (do grego *chele* = pinça [como as de caranguejos]) representam complexos entre o íon metálico e moléculas que possuem vários locais de ligação para metais pesados. Devido à sua alta afinidade, os fármacos quelantes “atraem” os íons metálicos presentes no organismo. Os quelatos não são tóxicos, são excretados predominantemente por via renal e mantêm a ligação organometálica no ambiente concentrado e, em geral, ácido da urina, promovendo a eliminação dos íons metálicos.

O **EDTA de Na_2Ca** (► Fig. 37.1A) é utilizado para tratar a intoxicação por chumbo. Esse antídoto não atravessa as membranas celulares e precisa ser administrado por via parenteral. Por sua alta afinidade, o íon chumbo desloca o Ca^{2+} do seu local de fixação. O quelato contendo chumbo é eliminado via renal. A nefrotoxicidade é o principal efeito indesejado. O **pentetato de Na_3Ca** é um complexo do ácido dietilenotriamínopentacético (DPTA) e serve como antídoto na intoxicação por chumbo e outros metais.

O **dimercaprol** (antilewisita britânica [BAL, do inglês *British anti-lewisite*]) foi desenvolvido na Segunda Guerra Mundial como um antídoto contra os arsenicais orgânicos vesicantes (► Fig. 37.1B). É capaz de quelar diversos íons metálicos. O **ácido dimercaptopropanossulfônico (DMPS)** é um composto relacionado em termos de estrutura e atividade; o sal sódico é adequado para administração oral. Tremores,

febre e reações cutâneas são possíveis efeitos adversos.

A **desferroxamina** deriva da bactéria *Streptomyces pilosus*. A substância possui elevada capacidade de se ligar ao ferro, mas não retira o ferro central ligado da hemoglobina nem do citocromo. É mal absorvida por via oral e deve ser administrada por via parenteral para aumentar a excreção do ferro do organismo. A administração oral é útil apenas para restringir a absorção enteral do ferro. Os efeitos adversos incluem reações alérgicas. O **deferassi-rox** é ativo via oral. Note-se que a sangria é o método mais eficaz para remover o ferro do organismo; esse método, entretanto, nem merece ser considerado para tratar situações de excesso de ferro que ocorrem acompanhadas de anemia.

A **D-penicilamina** pode promover a eliminação dos íons cobre (p. ex., na doença de Wilson) e de íons chumbo. É apropriada para uso por via oral. O composto tem duas indicações adicionais: na cistinúria, a afinidade com os cálculos de cistina no trato urinário inibe a formação de cistina porque forma um dissulfeto com a cisteína, que é muito solúvel; na poliartrite crônica (p. 360), a penicilamina pode ser utilizada como tratamento básico. O efeito terapêutico pode resultar em parte da reação com aldeídos e, dessa maneira, a inibição da polimerização das moléculas de colágeno em fibrilas de colágeno. Entre outros, os efeitos adversos são lesões cutâneas (p. 92), diminuição da resistência ao estresse mecânico com tendência à formação de bolhas, nefrotoxicidade, depressão de medula óssea e distúrbios da gustação.

Além do uso de antídotos específicos – quando eles existem –, o tratamento das intoxicações necessita também de **medidas sintomáticas** (controle de pressão arterial e dos eletrólitos sanguíneos, monitoração da função cardíaca e respiratória, prevenção da absorção das toxinas por carvão ativado em quantidade suficiente). Um passo importante é o esvaziamento gástrico precoce por lavagem gástrica. Se for necessário o uso de eméticos, o xarope de ipeca é a primeira escolha. Uma solução saturada de NaCl por via oral ou apomorfina SC são muito arriscados.

► **Reativadores da acetilcolinesterase (AChE) fosforilada.** Certos compostos ácidos organofosforados ligam-se com alta afinidade ao grupo OH da serina no centro ativo da AChE, bloqueando, dessa forma, a hidrólise da acetilcolina (ACh). Como resultado, o organismo se “envenena” com seu próprio neurotransmissor, a ACh. Esse mecanismo acontece não somente em humanos e animais homeotérmicos, mas também em animais inferiores, pois a ACh foi “inventada” no início da evolução. Dessa forma, os **organofosforados** são amplamente aplicados como inseticidas. Pelo seu uso, sempre há o risco de ocorrer intoxicação humana, pois esses tóxicos podem penetrar no organismo através da pele ou por inalação. Dependendo da gravidade, os sinais de intoxicação incluem excessivo tônus parassimpático, bloqueio ganglionar e inibição da transmissão neuromuscular, levando à paralisia respiratória. O tratamento específico da intoxicação consiste em altas doses de atropina e na reativação da AChE com pralidoxima ou obidoxima (► Fig. 37.2A).

Infelizmente, os organofosforados têm uma triste fama originada de seu emprego como armas biológicas no arsenal de grandes e pequenas “potências”. Na Segunda Guerra Mundial, havia depósitos em ambos os lados, mas não chegaram a ser utilizados. Sua eficácia, porém, foi demonstrada posteriormente em pequenos conflitos entre países em desenvolvimento. Na situação global atual, há um receio de que os organofosforados possam ser utilizados por grupos terroristas. Assim, o conhecimento dos sintomas da intoxicação e os princípios do tratamento são altamente importantes.

► **Cloreto de tolônio (azul de toluidina).** Se o ferro da hemoglobina não for divalente, mas trivalente, estamos diante da metemoglobina de coloração marrom, que é incapaz de transportar O_2 . Sob condições normais, a metemoglobina é produzida continuamente, mas é novamente reduzida por ação da glicose-6-fosfato-desidrogenase. Substâncias que promovem a formação de metemoglobina (► Fig. 37.2B) podem causar deficiência letal de O_2 . O cloreto de tolônio é um corante redutor que pode ser administrado por via IV para reduzir a metemoglobina.

► **Antídotos contra a intoxicação por cianeto (► Fig. 37.2B).** Os íons cianeto (CN^-) penetram no organismo na forma de ácido cianídrico (HCN), o qual pode ser inalado, liberado de sais cianeto no suco gástrico ou liberado enzimaticamente de amêndoas amargas no trato gastrointestinal. Cerca de 50 mg de HCN já podem ser letais. O CN^- liga-se com alta afinidade ao ferro trivalente e, então, impede a utilização do oxigênio via citocromo-oxidasas mitocondriais da cadeia respiratória. Ocorre asfixia interna (hipoxia histotóxica), enquanto as hemácias permanecem ligados com O_2 (sangue venoso vermelho-brilhante).

Em pequenas quantidades, o cianeto pode ser convertido em tiocianato (SCN^- , rodanida), que é relativamente atóxico, pelas rodanidase-sintetases (tiosulfato-sulfotransferases) sobretudo disponíveis no fígado. As **possibilidades terapêuticas** são: administração IV de tiosulfato de sódio para promover a formação de tiocianato. Entretanto, essa reação é lenta, por isso o tratamento emergencial mais eficaz é a administração IV do metemoglobinizante *dimetilaminofenol* (DMAP), o qual rapidamente transforma o ferro divalente na hemoglobina em trivalente, o qual remove o CN^- . Um antídoto muito bom, em princípio, é a *hidroxocobalamina* (vitamina B_{12a}), pois seu átomo central de cobalto se liga com alta afinidade ao CN^- , formando cianocobalamina (vitamina B_{12}).

O **ferrocianeto férrico** (“azul de Berlim, azul da Prússia”) é utilizado para o tratamento de intoxicação por sais de tálio (presente em raticidas), cujos sintomas iniciais são distúrbios gastrointestinais seguidos por lesões cerebrais e nervosas, bem como queda de cabelo. Os íons tálio presentes no organismo são secretados para o lúmen intestinal, mas são reabsorvidos. O azul de Berlim coloidal insolúvel e não absorvível fixa os íons tálio. É utilizado por via oral para prevenir a absorção da ingestão aguda de tálio ou promover a excreção do organismo, interceptando o tálio que é secretado nos intestinos (► Fig. 37.2B).

Psicotomiméticos

Os psicotomiméticos provocam alterações psíquicas semelhantes às manifestadas no curso da psicose, como **distorção ilusória da percepção** e **alucinações**. Essa experiência pode ser similar ao sonho, em caráter; sua transposição emocional ou racional é incompreensível ao observador.

O efeito psicotomimético é registrado de forma pictórica em uma série de retratos desenhados por um artista sob ação da dietilamida do ácido lisérgico (LSD, do inglês *lysergic acid diethylamide*). À medida que a “intoxicação” se instala, em ondas, ele relata que vê a face do retratado evoluir para caretas (grotescas) em tons roxo-azulados fosforescentes, variar de tamanho – aumentando e diminuindo como se fossem vistas por meio de lentes *zoom* em movimento –, criando a ilusão de mudanças abstrusas em proporção e sequências de movimento grotescos. A caricatura diabólica é percebida como ameaçadora (► Fig. 38.1A).

As ilusões também afetam os sentidos da audição e do paladar; sons (tons) são “sentidos” como colunas flutuantes; e impressões visuais, como odores (p. ex., como ozônio). Os indivíduos intoxicados se veem de fora, temporariamente, e julgam a si próprios e sua condição. Os limites entre o eu e o ambiente tornam-se indefinidos. Estabelece-se um presunçoso sentido de ser um com os outros e o cosmos. O sentido de tempo é suspenso: não há presente nem passado. Veem-se objetos que não existem e têm-se experiências inexplicáveis. A partir dessas sensações, fala-se em um efeito “expansor da consciência” do LSD, de onde surgiu o termo “psicodélico” (do grego *delosis* = revelação).

Os psicotomiméticos de ocorrência natural são: *psilocina*, *psilocibina* (do cogumelo *Psilocybe mexicana*), *bufotenina* (entre outros das glândulas cutâneas do sapo) e *mescalina* (do cacto mexicano *Anhalonium lewinii* – peiote).

► **Canabinoides.** Um psicomimético muito difundido é o **haxixe**, uma resina da maconha, que contém o fármaco $\Delta 9$ -tetraidrocannabinol (THC). A maconha atua, com frequência, como “**droga de entrada para drogas mais potentes**”. Após a absorção da maconha, ocorrem os mesmos sintomas que foram descritos anteriormente para o LSD. Para o THC, foram detectados dois locais de ligação: receptores CB1 no SNC e CB2 nos tecidos periféricos. O notável é que foram descobertas substâncias endógenas que atuam como agonistas nos receptores CB: **anandamida** e **2-araquidionilglicerina**. Esses dois canabinoides são derivados do ácido araquidônico. O significado fisiológico é alvo de intensa pesquisa. Para emprego terapêutico contra a espasticidade em pacientes com esclerose múltipla, existe disponível um extrato de maconha que contém $\Delta 9$ -tetraidrocannabinol e canabidiol, cuja prescrição está sujeita a controle.* O bloqueio dos receptores CB1 para diminuir o apetite e a massa corporal por meio do rimonabanto fracassou, pois aumentou a taxa de suicídios. É provável que os canabinoides endógenos contribuam para a sensação de bem-estar das pessoas.

Outros fármacos, que não são principalmente alucinógenos, como os **derivados da anfetamina** (p. ex., 3,4-dimetil-dioxi-metanfetamina = *ecstasy*; e, recentemente, 1-benzil-pirazina) e **cocaína**, são perigosos. A psicose aguda está associada à má percepção da realidade seguida de período de exaustão. Após uso repetido, desenvolve-se dependência (vício) associada à degradação intelectual e à decadência física. O tratamento da dependência é extremamente difícil.

Os psicotomiméticos não têm nenhum valor terapêutico, e, como seu emprego causa efeitos tóxicos e lesões permanentes, sua fabricação e comercialização é explicitamente proibida.

* N. de R.T. No Brasil, regulamentado pela Portaria 344 da Anvisa.

A. Efeito psicotomimético do LSD em um retrato artístico

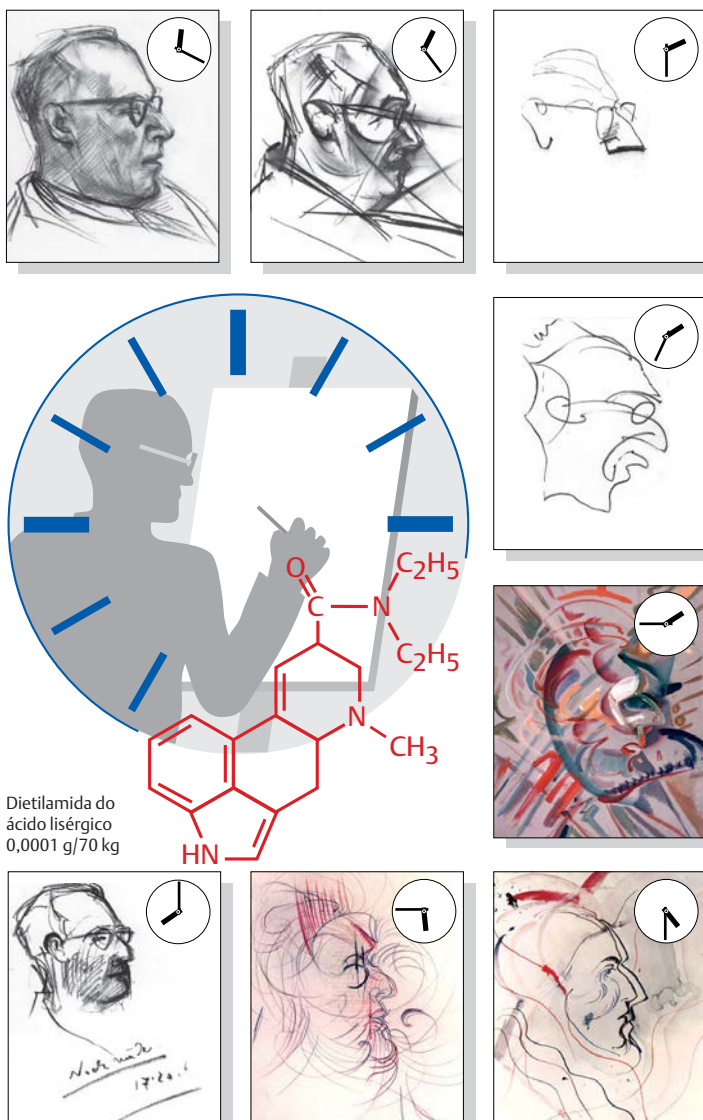


Figura 38.1

Nicotina

Ações da nicotina

A acetilcolina (ACh) é o neurotransmissor nos gânglios das divisões simpática e parassimpática do SNA, onde os receptores da ACh são ativados por nicotina (receptores nicotínicos; RNACH, p. 120). Esses receptores são canais iônicos estimulados por ligantes (p. 82). A abertura do canal iônico induz o influxo de Na^+ seguido da despolarização da membrana e estimulação da célula. O RNACH tende a dessensibilizar rapidamente – isto é, durante a ocupação prolongada por algum agonista, o canal iônico fecha espontaneamente e só pode reabrir depois que o agonista se separa.

Localização dos receptores ACh nicotínicos

Sistema nervoso autônomo (► Fig. 38.2A, centro). Em analogia aos gânglios autônomos, encontram-se RNACHs nas células liberadoras de epinefrina da medula suprarrenal, que são inervadas pelos primeiros neurônios do simpático. Em todas essas sinapses, o receptor está localizado na pós-sinapse na região somatodendrítica do gangliócito.

Placa motora. Aqui encontram-se os RNACHs do tipo motor.

Sistema nervoso central (SNC; ► Fig. 38.2A, parte superior). Os RNACHs estão envolvidos em várias funções. Eles têm localização predominantemente pré-sináptica e promovem a liberação de transmissor dos terminais axônicos inervados por meio de despolarização. Juntamente com os RNACHs ganglionares, eles pertencem ao tipo de receptores nicotínicos neuronais, que diferem do tipo muscular em termos de composição das suas cinco subunidades.

Efeitos da nicotina nas funções corporais

A nicotina serviu como ferramenta para classificar os receptores da ACh. Como alcaloide do tabaco, a nicotina é empregada diariamente por uma ampla parcela da população humana para “usufruir” de sua *ação estimulante central*. A nicotina ativa o sistema de recompensa cerebral,

promovendo dependência. O consumo regular leva à habituação, o que é vantajoso em alguns aspectos (p. ex., estimulação da área postrema). Nos indivíduos habituados, a interrupção do uso da nicotina resulta em sintomas de abstinência, principalmente psicológicos. A sua inibição constitui um incentivo poderoso para continuar o consumo de nicotina. Os efeitos periféricos resultantes da estimulação dos gânglios autônomos podem, em parte, ser percebidos como úteis (efeito “laxativo” do primeiro cigarro da manhã). Entretanto, a ativação do simpático sem o esforço físico correspondente (“estresse silencioso”) pode, em longo prazo, levar a graves lesões cardiovasculares (p. 316).

Substâncias para deixar o hábito de fumar

A administração de *nicotina* por meio de adesivo cutâneo, goma de mascar ou nebulização nasal pode facilitar ao fumante livrar-se da compulsão pelo cigarro. A ruptura do hábito deve ser alcançada pela redução gradual da dosagem de nicotina. Inicialmente, isso pode até ocorrer, mas, em longo prazo, a incidência de recaídas é decepcionantemente elevada.

A *bupropiona* (anfebutamona) tem estrutura similar à da anfetamina e inibe a captação neuronal de dopamina e norepinefrina. Deve auxiliar o fumante a “abandonar o hábito” possivelmente por provocar efeitos no SNC que imitam os da nicotina. Considerando a elevada incidência de recaídas ao interromper o uso e os substanciais efeitos adversos, seu valor terapêutico é questionável.

Uma nova possibilidade de auxiliar o abandono do vício do fumo surgiu com a *vareniclina*, fármaco que estimula determinado subtipo de receptores nicotínicos ($\alpha_4\beta_2$) como *agonista parcial*. Com isso, os receptores nicotínicos necessários para o “êxito do fumante” são ocupados, mas com baixa atividade intrínseca. A nicotina aplicada no ato de fumar fica sem poder agir. Os efeitos adversos são êmese, distúrbios do sono, cefaleia, constipação e risco de suicídio. A taxa de êxito é baixa.

A. Efeitos da nicotina no organismo

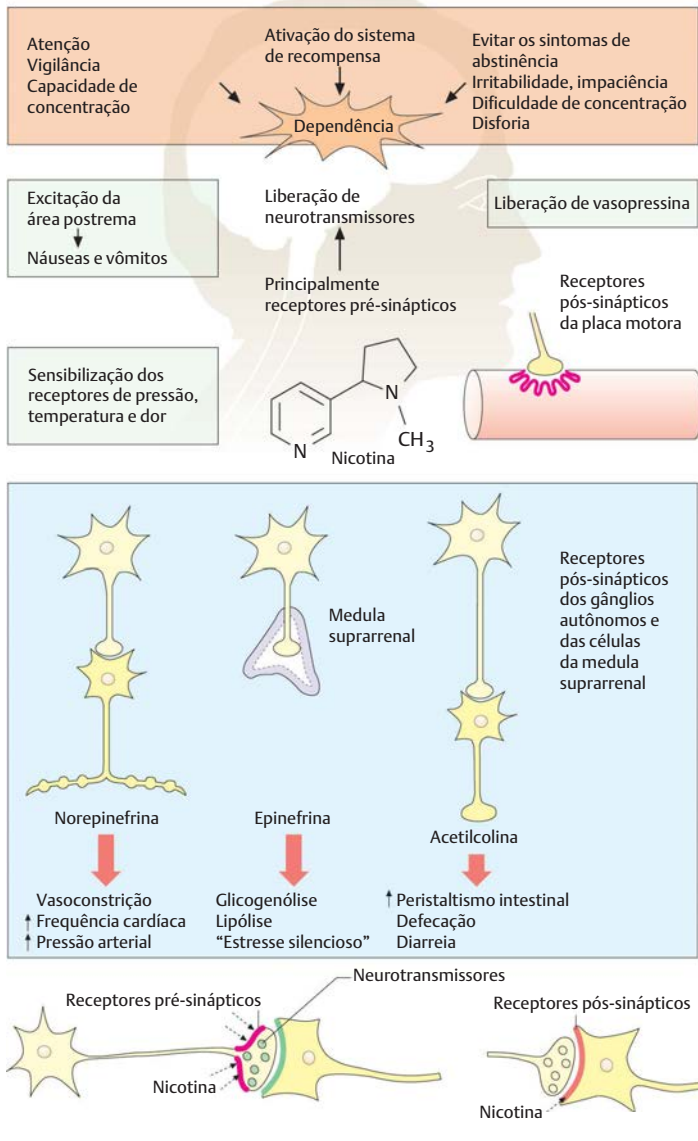


Figura 38.2

Consequências de fumar tabaco

As folhas secas e curadas da *Nicotiana tabacum*, uma solanácea, são conhecidas como tabaco. Geralmente, o tabaco é fumado – menos frequentemente, é mascado ou inalado. Pela queima, o tabaco gera cerca de 4.000 compostos químicos em quantidades mensuráveis. A carga de xenobióticos no fumante depende de variáveis como a qualidade do tabaco, a presença de filtro, a velocidade e a temperatura da combustão e a profundidade da inalação, isto é, da respiração.

O tabaco contém 0,2 a 5% de nicotina. Na fumaça, estão presentes pequenas partículas de alcatrão. A quantidade de nicotina absorvida durante o fumo depende da concentração de nicotina, da superfície da membrana exposta à fumaça (inalação) e do pH na superfície da mucosa absorviva. A nicotina é rapidamente absorvida por meio dos bronquíolos e alvéolos pulmonares quando o alcaloide está na forma de base livre. Se o nitrogênio pirrolidínico estiver protonado, a parte correspondente da molécula se torna hidrofílica, e a absorção é prejudicada. Para maximizar o rendimento de nicotina, os fumos de alguns fabricantes são alcalinizados. O fumo de um único cigarro produz picos plasmáticos de nicotina na faixa de 25 a 50 ng/mL. Quando a “administração” termina, a concentração de nicotina no plasma mostra uma queda inicial rápida em virtude da distribuição aos tecidos e uma fase de eliminação terminal com meia-vida de 2 horas. A nicotina é degradada por oxidação.

A exposição crônica à nicotina provavelmente causa o **maior risco de doenças** vasculares coronarianas (p. ex., infarto do miocárdio), centrais (p. ex., AVE) e distúrbios isquêmicos periféricos (perna de fumante = claudicação intermitente). A nicotina está sob suspeita, no mínimo, de ser um fator facilitador da progressão da aterosclerose. Por liberar epinefrina, a nicotina eleva os níveis plasmáticos de glicose e ácidos graxos livres sem que haja necessidade fisiológica imediata para esses compostos ricos

em energia. Além disso, ela promove a aglutinação de plaquetas, reduz a atividade fibrinolítica e aumenta a coagulabilidade do sangue.

Os riscos do fumo à saúde são, contudo, atribuídos não só à nicotina, mas à soma de todos os outros componentes da fumaça do tabaco, dos quais alguns possuem **propriedades carcinogênicas** comprovadas.

As partículas de pó inaladas na fumaça do cigarro precisam ser removidas, juntamente com o muco brônquico, pelo epitélio ciliar das vias aéreas. Contudo, a atividade ciliar está deprimida pela fumaça do cigarro, e o transporte mucociliar, prejudicado. Isso favorece as infecções bacterianas e contribui para a bronquite crônica associada ao fumo regular (tosse do fumante). A lesão crônica à mucosa brônquica é um importante fator no aumento do risco de o fumante desenvolver carcinoma brônquico.

Levantamentos estatísticos mostram uma correlação convincente entre o número de cigarros fumados por dia e o aumento do risco de morte por infarto cardíaco ou carcinoma brônquico.

Por outro lado, a estatística também mostra que, parando de fumar, o risco de morte devido a um infarto coronariano ou outra doença cardiovascular diminui em 5 a 10 anos, alcançando níveis comparáveis com os dos não fumantes. Também se reduz o risco de desenvolver carcinoma brônquico.

Como grande parte do fumo dos cigarros é liberado na atmosfera, em ambientes fechados os não fumantes respiram fumaça “diluída”. Está comprovado que **fumantes passivos** frequentes sofrem das mesmas doenças típicas causadas pelo fumar ativo, embora, estatisticamente, em menor medida.

Fumar durante a gestação atua de forma negativa sobre o embrião: a massa corpórea do bebê ao nascer é diminuída, há aumento da taxa de morte perinatal, e o desenvolvimento pós-natal é retardado.

A. Sequelas do consumo do tabaco

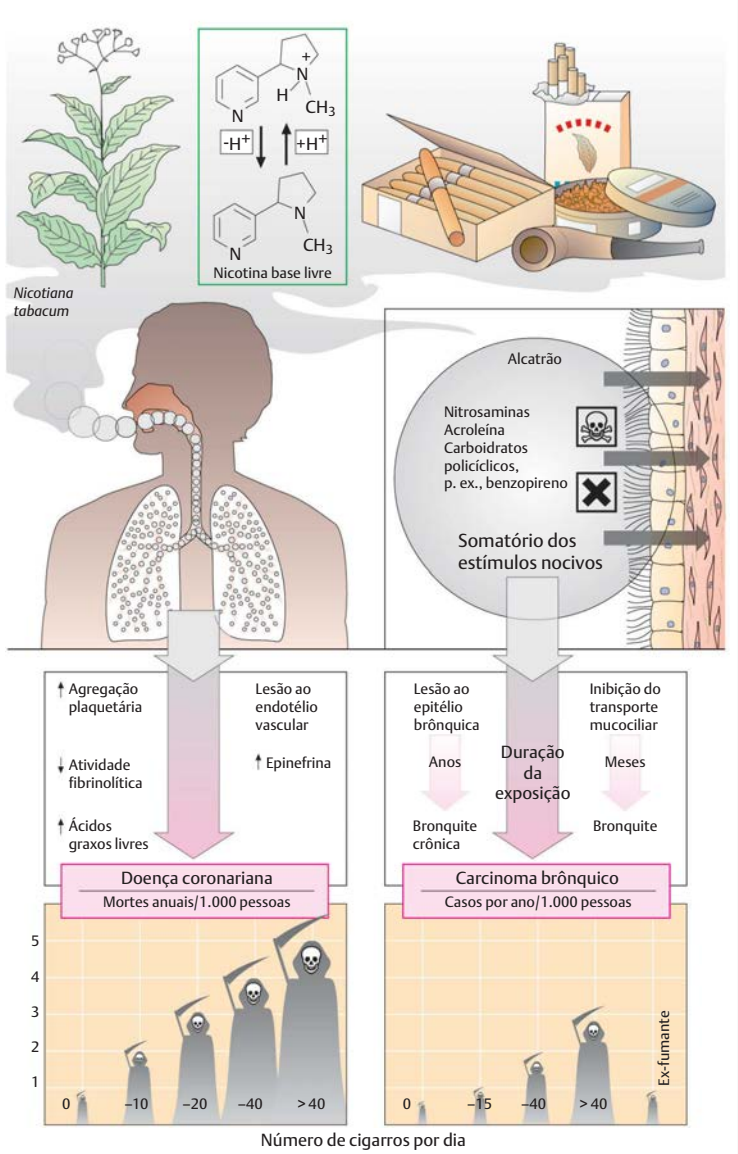


Figura 38.3

Alcoolismo

As bebidas que contêm etanol são muito apreciadas há muitos anos. A mesma regra que vale para qualquer fármaco vale para o etanol (= álcool/bebida alcoólica): apenas a dose o diferencia do veneno. O consumo excessivo do álcool e por um longo período, ou o **abuso do álcool**, é prejudicial para quem o consome. O alcoolismo deve ser encarado como uma doença grave em que o número de envolvidos é elevado: por exemplo, na Alemanha, mais de 1 milhão de pessoas são vítimas dessa enfermidade autoinfligida.

O etanol é miscível com a água e é muito lipossolúvel, o que o permite penetrar facilmente em todas as barreiras do organismo – as barreiras hematencefálica e placentária não são obstáculos. No fígado, o álcool é biotransformado pela álcool desidrogenase (ADH) em acetaldeído e em seguida em ácido acético. A ADH é bloqueada por inibição competitiva pelo **fomepizol**. Esse efeito é utilizado na intoxicação por etilenoglicol ($\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), o que bloqueia o primeiro passo para a intoxicação (► Fig. 38.4A). O álcool etílico nunca é ingerido como substância pura, mas em forma de uma bebida alcoólica que contém agentes flavorizantes, álcoois e aldeídos superiores, dependendo de sua origem. O efeito desejado pelo consumidor ocorre no cérebro: o álcool atua como estimulante, ele desinibe e aumenta a sociabilidade, enquanto consumido em quantidades moderadas. Após dosagens mais elevadas, a autocrítica é perdida, e as funções motoras são prejudicadas – o quadro de “bêbado” é conhecido. Dosagens ainda maiores induzem a narcose (atenção: hipotermia e paralisia respiratória). O complexo efeito no SNC não pode ser associado a um mecanismo de ação simples. Parece predominar um efeito inibidor no receptor glutamato do subtipo NMDA.

No abuso crônico do álcool, sobretudo dois órgãos são lesados:

1. O **fígado**, onde inicialmente aparece degeneração gordurosa dos hepatócitos, processo que é reversível. Com a exposição continuada,

os hepatócitos morrem e são substituídos por tecido conectivo neoformado a partir de miofibroblastos (cirrose hepática). O fluxo de sangue hepático diminui enormemente; o órgão torna-se incapaz de cumprir sua função desintoxicante (risco de coma hepático). Desenvolvem-se vias circulatórias colaterais (sangramentos de veias varicosas esofágicas) e ocorre ascite. A cirrose hepática alcoólica é uma doença grave, em geral progressiva, em que só é possível um tratamento sintomático (► Fig. 38.4B).

2. O **cérebro**, cuja capacidade funcional é prejudicada. A lesão irreversível manifesta-se pela diminuição mensurável de corpos celulares neuronais. Com frequência, desenvolve-se *delirium tremens* (geralmente desencadeado pela abstinência ao álcool), ao qual se pode sobreviver com tratamento intenso (clometiazol, haloperidol, entre outros). Além disso, ocorrem alucinações e síndrome de Wernicke-Korsakoff. Todos são estados desoladores.

Além do cérebro e do fígado, outros órgãos podem ser afetados pelo consumo exagerado de bebidas alcoólicas: o sistema nervoso periférico desenvolve polineuropatias; no estômago, principalmente com bebidas de alto teor alcoólico, ocorre gastrite; no pâncreas, pancreatite; no coração, miocardiopatia; e nos rins, nefrite.

Deve-se destacar que o abuso do álcool durante a gestação leva à **síndrome alcoólica embrionária-fetal** (malformações e déficit intelectual persistente). Essa intoxicação intrauterina é relativamente comum: 1 caso em 1 mil nascimentos (► Fig. 38.4C).

O abuso crônico do álcool é uma expressão de uma dependência verdadeira (adição, vício). Assim, o **tratamento desse vício** é difícil e frequentemente sem sucesso. Não existe uma receita farmacoterapêutica mágica (embora o antagonista de receptor NMDA *acamprosato* e o agonista GABA_B *baclofeno* pareçam promissores). Antes de tudo, são importantes apoio psicoterapêutico, mudança do meio onde o paciente vive e tratamento de apoio com benzodiazepinas.

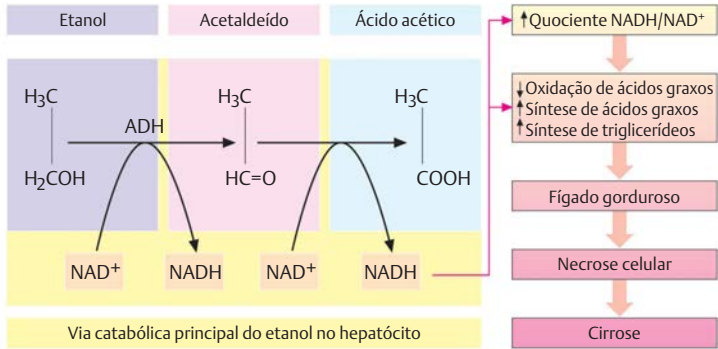
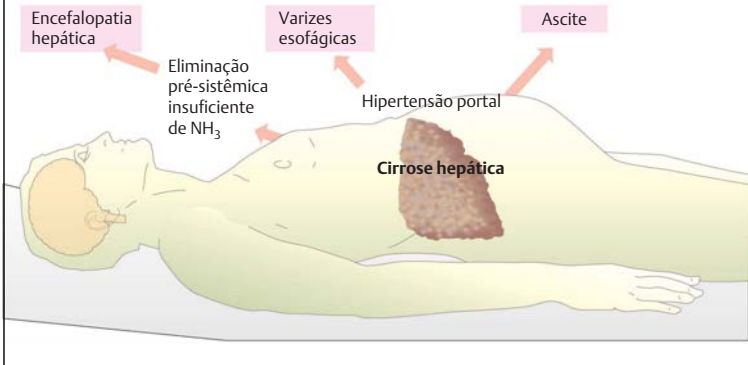
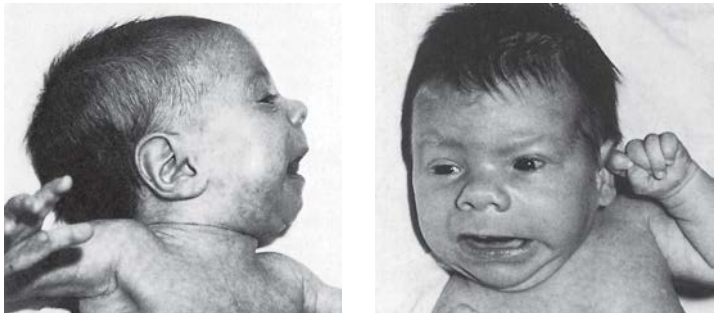
A. Alcoolismo**B. Cirrose hepática****C. Síndrome alcoólica fetal**

Figura 38.4

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Tratamento de doenças específicas

Hipertensão

As **doenças cardiovasculares** são a causa de morte mais frequente no mundo ocidental. Sobretudo, há três órgãos nos quais a aterosclerose se manifesta e leva a doenças secundárias graves. Nas artérias coronárias, a doença coronariana resulta da arteriosclerose nos vasos cardíacos e culmina no infarto do miocárdio quando os vasos são obstruídos por um trombo. No cérebro, a arteriosclerose dá origem a trombos e rupturas arteriais que resultam em AVE (acidente vascular encefálico). A arteriosclerose nos rins resulta em insuficiência renal. Como essas doenças diminuem significativamente a expectativa de vida, o reconhecimento precoce e a eliminação dos fatores de risco (hipertensão, diabetes melito, hipercolesterolemia e tabagismo) que a promovem são essenciais.

Considera-se **hipertensão** quando a pressão sistólica excede 140 mmHg e o valor diastólico está acima de 90 mmHg. Como o risco cardiovascular aumenta em uma ampla margem com o aumento da pressão arterial, não existe "valor limiar" que defina a hipertensão inequivocamente. Se há outros fatores de risco, a pressão arterial deve ser reduzida ainda mais (no diabetes melito, abaixo de 140/85 mmHg). Os objetivos terapêuticos compreendem a prevenção de lesões aos órgãos e redução da mortalidade. Como essas variáveis não podem ser mensuradas nos pacientes individuais, define-se como substituto a redução da pressão arterial como meta terapêutica imediata. Antes de iniciar o tratamento, o paciente deve começar a diminuir a massa corporal (IMC, índice de massa corporal < 30), reduzir o consumo de álcool (homens < 20 a 30 g etanol/dia; mulheres 10 a 20 g/dia), parar de fumar e restringir a ingestão diária de NaCl (para menos de 6 g/dia).

Os fármacos de primeira escolha no tratamento da hipertensão são os que demonstraram claramente diminuir a mortalidade da hipertensão em estudos clínicos: diuréticos, inibidores da ECA (enzima conversora da angiotensina) e antagonistas AT_1 , β -bloqueadores e antagonistas de cálcio. Para reduzir o risco

cardiovascular, a diminuição da pressão arterial está em primeiro lugar. A escolha do fármaco é feita com base nas doenças acompanhantes e nas possíveis contraindicações (► Fig. 39.1B).

Entre os **diuréticos**, as tiazidas são particularmente recomendadas para o tratamento da hipertensão. Para evitar a perda excessiva de K^+ , a associação a triantereno ou amilorida é geralmente vantajosa.

Os **inibidores da ECA** evitam a formação da angiotensina II pela ECA e, assim, reduzem a resistência vascular periférica e a pressão arterial. Além disso, os inibidores da ECA impedem os efeitos da angiotensina II na síntese proteica das células musculares miocárdicas e vasculares e, assim, diminuem a hipertrofia cardíaca. Como efeitos adversos, os inibidores da ECA podem provocar tosse seca, hiperpotassemia e piorar a função renal. Quando os inibidores da ECA não são tolerados, pode ser utilizado um antagonista de receptor AT_1 .

Do grupo de antagonistas dos adrenoreceptores β , são utilizados principalmente os **bloqueadores seletivos β_1** , como o metoprolol. Os β -bloqueadores podem piorar a função pulmonar, particularmente em pacientes com doença pulmonar obstrutiva, devido ao bloqueio dos receptores β_2 .

Entre os **antagonistas de cálcio**, são recomendadas no tratamento da hipertensão as di-hidropiridinas com meias-vidas longas, já que as de ação curta, que diminuem rapidamente a pressão arterial, podem provocar taquicardia reflexa.

Menos de 50% dos hipertensos são tratados adequadamente com monoterapia. Se a monoterapia falhar, o fármaco deve ser substituído ou devem ser associados dois fármacos em dosagens menores. São especialmente eficazes as associações que impedem a contrarregulação ao fármaco anti-hipertensivo primário. Por exemplo, a perda de Na^+ e água devida ao diurético induz ativação compensatória do sistema renina-angiotensina, o que pode ser impedido pelos inibidores da ECA ou antagonistas AT_1 .

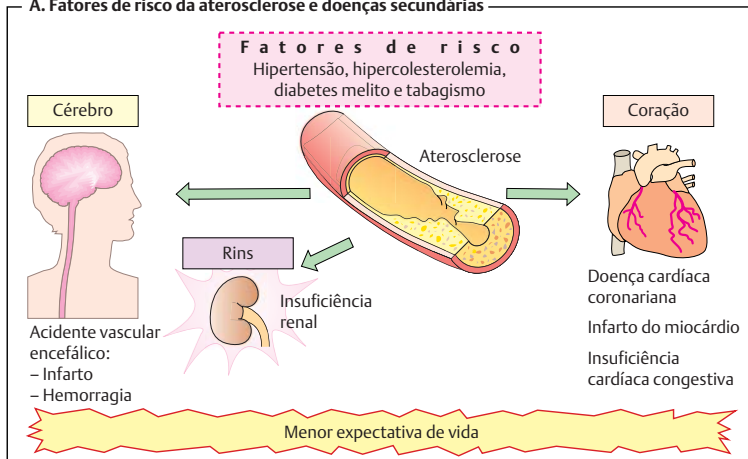
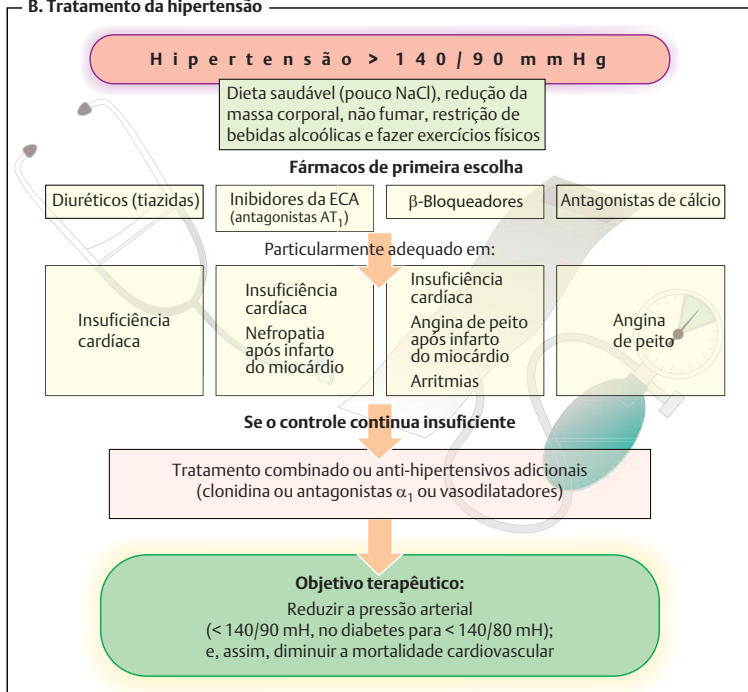
A. Fatores de risco da aterosclerose e doenças secundárias**B. Tratamento da hipertensão**

Figura 39.1

Angina de peito

O ataque de dor anginosa sinaliza uma hipóxia transitória do miocárdio. Em geral, a *deficiência de oxigênio* resulta de fluxo sanguíneo insuficiente (*isquemia*) no miocárdio devido a estreitamento das principais artérias coronárias. Isso deve-se:

- À causa mais comum, que é a alteração aterosclerótica da parede vascular (*esclerose coronariana* com angina de esforço);
- À ocorrência (raramente) de uma constrição espasmódica de artérias coronárias morfológicamente saudáveis (*espasmo coronariano* com angina de repouso); ou
- À ocorrência (mais frequentemente) de um espasmo coronariano em segmento vascular aterosclerótico.

O *objetivo do tratamento* é a prevenção da hipóxia do miocárdio, ou seja, aumentar o fluxo sanguíneo (oferta de O_2) ou diminuir a demanda do miocárdio por oxigênio (necessidade de O_2).

► Variáveis que regulam o suprimento de O_2 .

A força motora do fluxo de sangue no miocárdio é a *diferença de pressão entre o óstio coronário (pressão aórtica)* e a abertura do seio coronário (*pressão no átrio direito*). A oposição ao fluxo sanguíneo é feita pela *resistência coronariana*, que inclui três componentes:

1. O *diâmetro dos segmentos proximais das coronárias* é tão grande que normalmente não contribui de modo significativo para a resistência ao fluxo. Contudo, é na esclerose ou no espasmo coronarianos que reside o empecilho patológico ao fluxo. Enquanto a esclerose coronariana, que é frequente, não tem controle farmacológico, o espasmo coronariano – menos frequente – pode ser neutralizado com os vasodilatadores apropriados (nitratos, nifedipino).
2. O *diâmetro dos vasos de resistência arteriolar* regula o fluxo de sangue por meio do leito coronariano. O diâmetro arteriolar é determinado pela concentração de O_2 no miocárdio e de produtos metabólicos locais

e ajustado “automaticamente” ao fluxo de sangue necessário (► Fig. 39.2B, indivíduos saudáveis). Essa *autorregulação metabólica do fluxo* explica por que os ataques de angina, na esclerose coronariana, só ocorrem durante o exercício (► Fig. 39.2B, paciente). No repouso, a resistência ao fluxo patologicamente elevada é compensada por uma redução correspondente na resistência arteriolar: a perfusão miocárdica é suficiente. Durante o exercício, é impossível ocorrer uma dilatação adicional: ocorre falta de fluxo de sangue e dor. Os fármacos que dilatam as arteríolas não são úteis porque, no repouso, deslocam o sangue das regiões subperfundidas para as regiões saudáveis devido à dilatação arteriolar redundante. Esse “efeito-ladrão” pode provocar um ataque de angina.

3. A pressão intratecidual e a tensão da parede comprimem os capilares. Durante o aumento de tensão do músculo, na sístole, ocorre interrupção do fluxo de sangue, o qual ocorre quase inteiramente durante a diástole. *Tensão diastólica da parede* (“pré-carga”) depende da pressão e do volume de enchimento ventricular. Os nitratos orgânicos reduzem esse componente de resistência ao fluxo, diminuindo o retorno venoso ao coração.

► **Variáveis que determinam a demanda de O_2 .** O músculo cardíaco consome a maior parte da energia para a contração. A demanda de O_2 eleva-se com o aumento da:

1. *Frequência cardíaca*;
2. *Velocidade de contração*; e
3. *Tensão sístólica da parede* (“pós-carga”), que depende do volume de enchimento ventricular e da pressão que precisa ser desenvolvida na sístole.

Conforme a resistência periférica aumenta, aumenta a pressão aórtica e, assim, a resistência contra a qual o sangue ventricular é ejetado. A demanda de O_2 diminui com os β -bloqueadores e os antagonistas de cálcio, bem como com os nitratos (p. 326).

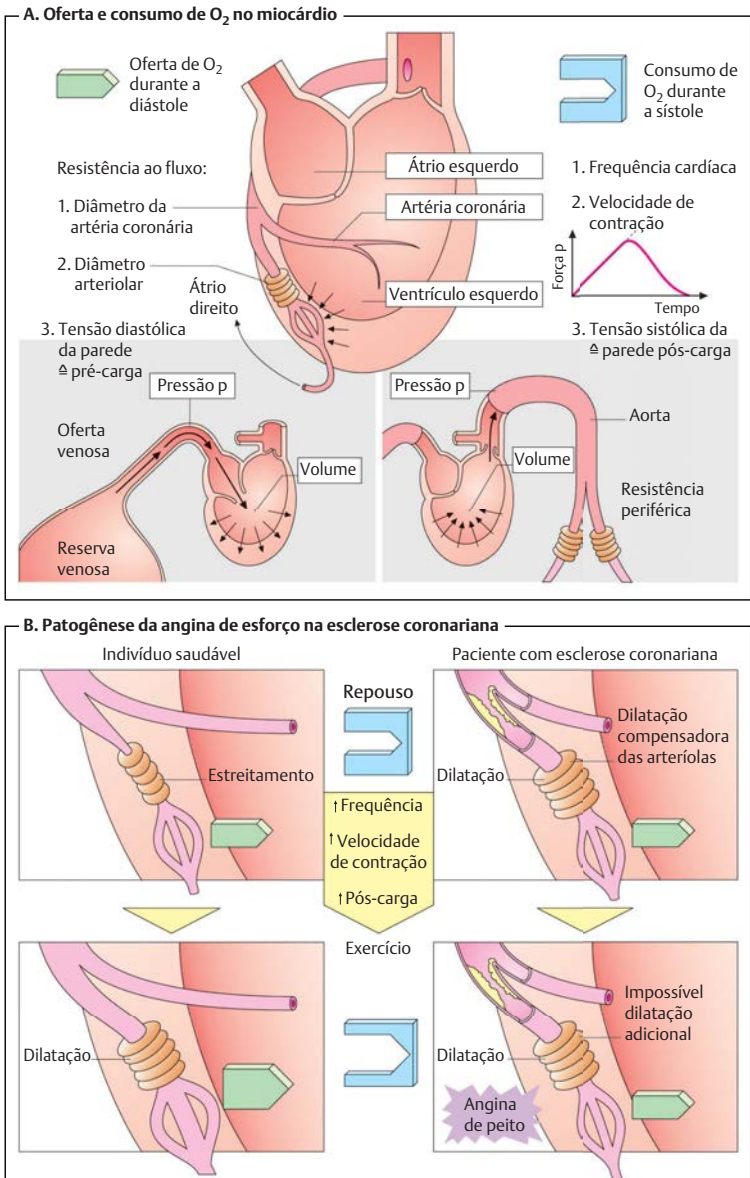


Figura 39.2

Antianginosos

Atuam como antianginosos fármacos de três grupos, cujas propriedades farmacológicas já foram apresentadas em detalhes: os nitratos orgânicos (p. 138), os antagonistas de cálcio (p. 140) e os β -bloqueadores (p. 116).

Os **nitratos orgânicos** (► Fig. 39.3A) aumentam o fluxo de sangue e, assim, a oferta de O_2 , pois a tensão diastólica da parede (pré-carga) diminui com a redução do retorno venoso ao coração. Assim, os nitratos permitem a redução da resistência ao fluxo no miocárdio mesmo na angina de peito com esclerose coronariana. Na angina decorrente de espasmo coronariano, a dilatação arterial resolve o vasospasmo e normaliza a perfusão miocárdica. A demanda de O_2 cai em consequência da diminuição nas duas variáveis que determinam a tensão sistólica da parede (pós-carga): volume de enchimento ventricular e pressão aórtica.

Os **antagonistas de cálcio** (► Fig. 39.3B) reduzem a demanda de O_2 pela diminuição da pressão aórtica, um dos componentes da pós-carga.

A di-hidropiridina *nifedipino* é isenta de efeito cardiopressor, mas pode dar origem à taquicardia reflexa e a um consequente aumento na demanda de O_2 . Os fármacos catianfilílicos *verapamil* e *diltiazem* são cardiopressores. A diminuição da frequência e da força contribuem para a redução do consumo de O_2 ; podem, contudo, influenciar perigosamente na função cardíaca por bradicardia, bloqueio AV e insuficiência mecânica. No espasmo coronariano, os antagonistas de cálcio podem resolver o espasmo e melhorar a perfusão cardíaca.

Os **β -bloqueadores** (► Fig. 39.3C) protegem o coração do aumento do consumo de O_2 devido ao estímulo simpático, bloqueando o aumento da frequência cardíaca e da velocidade de contração mediado pelos receptores β_1 .

► **Uso de fármacos antianginosos.** Para o alívio de um **ataque de angina** agudo, são preferidos os fármacos de rápida absorção (► Fig. 39.3D). Entre os utilizados, está a nitroglicerina (NG, 0,8 a 2,4 mg, sublingual; início de efeito dentro de 1 a 2 minutos; duração do efeito de aproximadamente 30 minutos). O dinitrato de isossorbida (DNI) também pode ser uti-

lizado (5 a 10 mg, sublingual); comparado com a NG, sua ação demora um pouco para começar, mas dura mais.

Para uma **profilaxia duradoura da angina** durante o dia, os *nitratos* têm valor limitado em virtude das necessárias “pausas do nitrato” de cerca de 12 horas para evitar o desenvolvimento de tolerância. Se os ataques ocorrem durante o dia, pode ser administrado o DNI pela manhã e ao meio-dia (p. ex., 60 mg em cápsulas de liberação lenta) ou também o seu metabólito *mononitrato de isossorbida*. Devido à eliminação pré-sistêmica no fígado, a NG não é adequada para administração oral. A administração contínua por meio de adesivo transdérmico também não é recomendável em virtude do desenvolvimento de tolerância. Com a *molsidomina*, há menor risco de tolerância ao nitrato; seu uso, contudo, sofre de restrições de aplicação.

Na escolha de um *antagonista de cálcio*, são preferíveis os de longa atuação (p. ex., anlodipino e nicardipino) ou as formas de liberação lenta de fármacos de ação mais breve (nifedipino retard) para evitar a taquicardia reflexa.

Quando é utilizado um **β -bloqueador**, é necessário ter em mente as possíveis consequências da diminuição da contratilidade cardíaca que decorre do bloqueio do simpático. Devido ao bloqueio dos receptores β_2 vasodilatadores, não se pode excluir o aumento do risco de vasospasmos. Por isso, a monoterapia com β -bloqueadores só é recomendada para as anginas por esclerose coronariana, mas não para as anginas por espasmos coronarianos.

Na contra-indicação dos β -bloqueadores, é possível utilizar *ivabradina*, que diminui a frequência cardíaca em repouso e sob exercício pelo bloqueio de canais marca-passo cardíacos.

Também é um fármaco de reserva a *ranolazina*, que inibe uma entrada tardia de Na^+ e que, com isso, deve melhorar o balanço energético dos cardiomiócitos.

Para **melhorar o prognóstico de longa duração** de doenças coronarianas, são utilizados os seguintes fármacos adicionalmente: dosagens baixas de ácido acetilsalicílico, estatinas (no caso de colesterol LDL elevado), inibidores da ECA e β -bloqueadores (no caso de insuficiência cardíaca adicional ou de infarto).

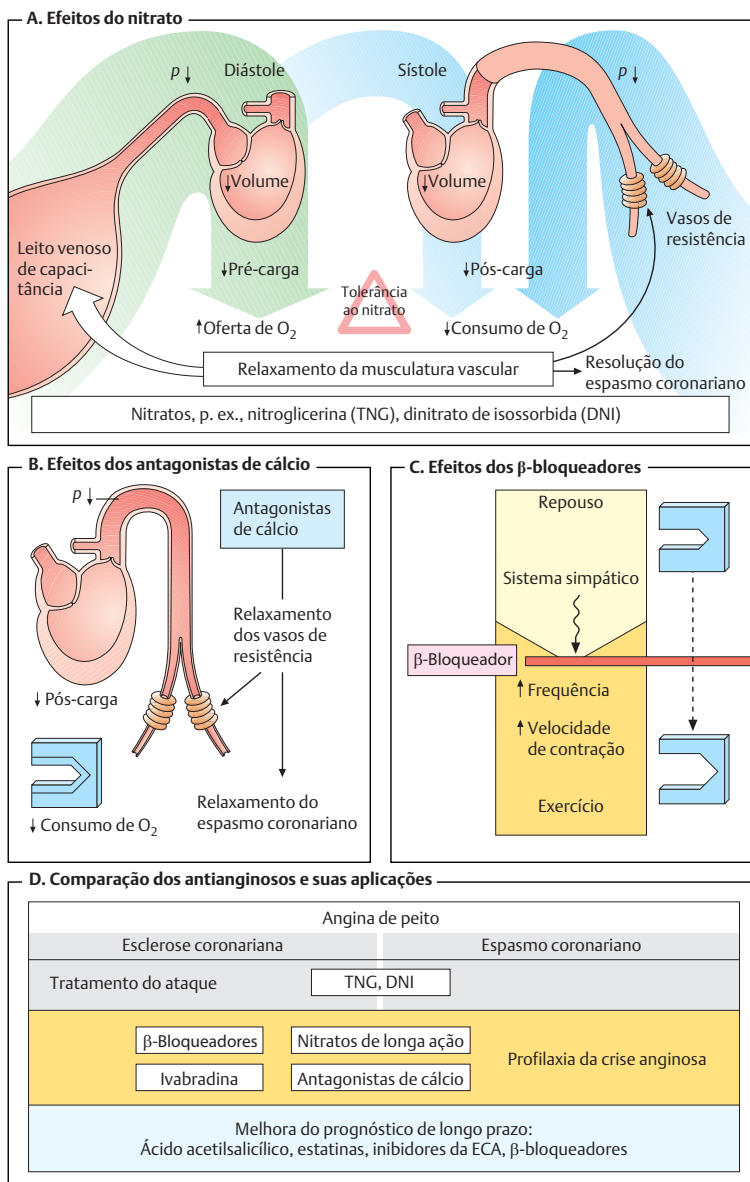


Figura 39.3

Síndrome coronariana aguda: infarto do miocárdio

O infarto do miocárdio (IM) é causado pela oclusão da artéria coronária ou de um de seus ramos. A região do miocárdio privada do suprimento sanguíneo morre em pouco tempo devido à falta de O_2 e glicose. Nas bordas da região infartada, ocorre subnutrição das células musculares cardíacas, o potencial de membrana torna-se instável, o que pode levar à formação de potenciais marca-passos espontâneos que podem gerar uma fibrilação ventricular fatal. A perda de tecido muscular funcional tem como consequência uma redução do desempenho cardíaco, e a queda da pressão arterial estimula o sistema simpático: por meio dos receptores β , aumenta a frequência; e pelos receptores α , aumenta a resistência periférica, aumentando a demanda cardíaca por O_2 . A consequência é o agravamento da situação cardíaca. O paciente sente dor intensa, sensação de morte iminente e medo de morrer.

O IM, em geral, desenvolve-se em consequência da ruptura ou erosão de uma placa aterosclerótica (► Fig. 39.4A). Nesse local, são ativadas as plaquetas e a cascata de coagulação, podendo resultar rapidamente em um trombo, o que obstrui o lúmen ainda mais. Independentemente de medidas posteriores, o paciente sob suspeita de IM deve receber um **tratamento imediato** pelo médico socorrista. Para aliviar a intensa dor e o medo de morte iminente, devem ser administrados morfina e uma benzodiazepina (diazepam). Fármacos antiplaquetários e heparina são necessários para evitar a formação de trombos adicionais. Para diminuir a carga cardíaca, pode ser utilizada nitroglicerina. Quando a pressão arterial e a frequência cardíaca estabilizarem, pode ser administrado um β -bloqueador para diminuir o consumo cardíaco de O_2 e o risco de arritmias. No risco de arritmias, deve ser infundida lidocaína. Após as medidas iniciais, o paciente deve ser transportado rapidamente para o hospital. **A chance de sobrevivência do paciente que sofre IM depende do intervalo entre o início do infarto e o início do tratamento.**

O ECG e os testes de laboratório definem o diagnóstico e o tratamento subsequente.

O aumento do segmento ST no ECG informa a oclusão completa de um vaso coronário grande (infarto “STEMI” do inglês ST Segment elevation myocardial infarction [elevação do segmento ST no infarto do miocárdio]). Nesses pacientes que sofrem IM, uma reperfusão da área afetada o mais rápido possível pode salvar a vida do paciente. Se o paciente for levado a um centro de cardiologia, em geral é feito cateterismo cardíaco com dilatação da estenose com cateter-balão. O risco de esse vaso ocluir novamente pode ser diminuído com o implante de *stents*. Podem ser utilizados *stents* metálicos cuja superfície pode ou não ser revestida com medicamentos. O revestimento pode conter paclitaxel ou sirolimo que será liberado lentamente. Esses fármacos devem inibir a formação de uma neointima – e, com isso, o perigo da reestenose. Após o implante do *stent*, recomenda-se o ácido acetilsalicílico, ou um antagonista de receptor $ADP(P_2Y_{12})$ como o clopidogrel, contra a aglutinação plaquetária.

Se não houver um cateter cardíaco disponível dentro das primeiras 12 horas após o início dos sintomas do infarto, pode ser feita a fibrinólise intravenosa para dissolução do trombo.

Diante de síndrome coronária aguda sem elevação ST (NSTEMI) ou diante de angina de peito instável, após iniciar o tratamento farmacológico (► Fig. 39.4A) deve ser realizado um exame cardiológico com cateter à procura de estenoses nas coronárias. Devido ao risco de sangramentos, os fibrinolíticos estão contraindicados no infarto NSTEMI e na angina instável.

Após sobreviver ao infarto do miocárdio, deve ser realizada uma rigorosa **profilaxia secundária**: a vítima deve reduzir os fatores de risco cardíacos, ou seja, reduzir a massa corporal, parar de fumar, controlar cuidadosamente o diabetes melito, manter uma alimentação saudável e realizar muitas atividades físicas (um cão que goste de passear é um excelente companheiro de treinamento). A profilaxia pode ser complementada com medidas farmacoterapêuticas por meio da administração de inibidores de agregação plaquetária, β -bloqueadores, estatinas e inibidores da ECA.

A. Infarto do miocárdio: conduta farmacoterapêutica

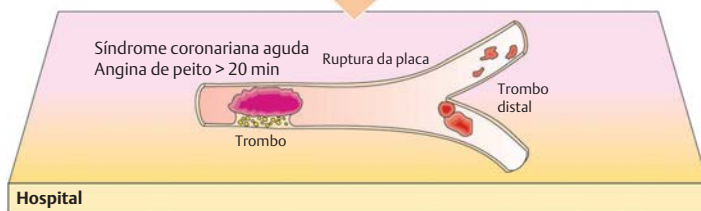
Sintomas agudos:

- Intensa dor
- Sensação de morte iminente
- Medo de morrer

**Medidas de cuidados agudos:**

- Nitroglicerina (redução da pré e da pós-carga)
- Ácido acetilsalicílico (se necessário IV) (inibição da aglutinação plaquetária)
- Morfina (analgesia, sedação)
- Oxigênio via tubo nasal

Hospitalização urgente

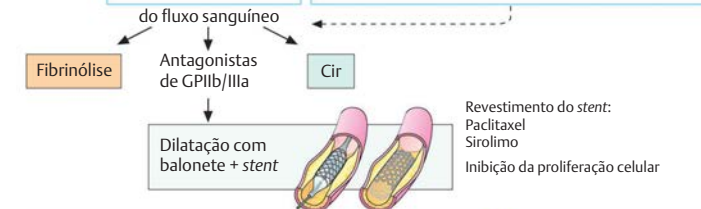
**Hospital**

Laboratório	↑CK-MB ↑Troponina-I, -T	↑Troponina-I, -T	–
-------------	----------------------------	------------------	---

Diagnóstico	Infarto do miocárdio ("STEMI")	Infarto do miocárdio ("NSTEMI")	Angina de peito instável
-------------	--------------------------------	---------------------------------	--------------------------

Tratamento inicial: Ácido acetilsalicílico, heparina, nitrato e β-bloqueador

Restabelecimento do fluxo sanguíneo Exame com cateter cardíaco

**Prevenção secundária**

Na alta:

- Ácido acetilsalicílico
 - β-bloqueador
 - Inibidor da ECA
- Eventualmente:
- Clopidogrel
 - Femprocumona
 - Estatinas

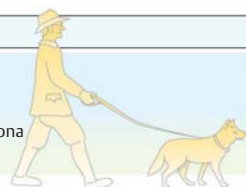


Figura 39.4

Insuficiência cardíaca crônica

Na **insuficiência cardíaca** congestiva crônica, o desempenho da bomba cardíaca é insuficiente para manter a função e o metabolismo do organismo (► Fig. 39.5A). As causas primárias mais comuns da insuficiência cardíaca são doença coronariana, hipertensão ou miocardiopatias. A redução do desempenho cardíaco leva à congestão precordial do sangue venoso. A congestão antes do ventrículo esquerdo causa dispneia e edema pulmonar. Edemas nos tornozelos, aumento do fígado e ascite sinalizam congestão anterior ao ventrículo direito.

A gravidade da insuficiência cardíaca é classificada de acordo com o sistema proposto pela New York Heart Association (NYHA) (► Fig. 39.5B). Os estágios I a IV refletem graus crescentes de comprometimento.

A diminuição da função cardíaca ativa diversos **mecanismos compensatórios** que tentam manter a perfusão dos órgãos (► Fig. 39.5A), incluindo-se a ativação do SN simpático e o sistema renina-angiotensina. O aumento da liberação de NE aumenta a frequência cardíaca e provoca vasoconstrição periférica. O aumento da produção de angiotensina II promove vasoconstrição e liberação de aldosterona das suprarrenais. Essas tentativas de compensações aumentam a pós-carga cardíaca e expandem o volume plasmático, pois os rins retêm água e sódio. Embora essas “automedidas” contribuam para manter temporariamente o débito cardíaco, a (nor)epinefrina, a aldosterona e a angiotensina II promovem a progressão da insuficiência miocárdica. Por isso, o tratamento bem-sucedido da insuficiência congestiva crônica deve **inibir os mecanismos compensatórios**.

Os **β -bloqueadores** são utilizados com sucesso no tratamento da insuficiência cardíaca (► Fig. 39.5B). Enquanto o paciente não apresentar bradicardia, a dosagem diária pode ser lentamente aumentada a cada 2 a 3 semanas. Para inibir o **sistema renina-angiotensina II**, são indicados os inibidores da ECA. O efeito dos antagonistas de angiotensina no receptor AT₁ é equivalente ao dos inibidores da ECA. As duas intervenções para atenuar os mecanismos compensatórios melhoram o estado clínico dos pa-

cientes (menos hospitalizações) e aumentam a expectativa de vida.

Os **diuréticos** são indispensáveis nos edemas, na dispneia e na insuficiência miocárdica avançada.

Quando a compensação fisiológica da insuficiência cardíaca resulta do aumento da ação da aldosterona, é indicado o tratamento com um antagonista de aldosterona. O antagonista clássico é a **espirolactona**, que, no entanto, não tem grande afinidade pelo receptor da aldosterona e liga-se também em receptores dos hormônios sexuais, resultando em efeitos indesejados (ginecomastia e amenorreias). Um antagonista bem específico para o receptor de aldosterona é a **eplerenona**, um novo fármaco que deve ser preferido. O bloqueio de receptores mineralocorticoides cardíacos deve diminuir a fibrose intersticial crônica na insuficiência cardíaca. Como efeito adverso pode ocorrer hiperpotassemia, obrigando ao controle regular dos níveis séricos.

Se a frequência cardíaca permanecer acima dos 70 batimentos por minuto apesar do bloqueio dos receptores β , pode ser administrada **ivabradina** para diminuir a taquicardia e melhorar a sintomatologia.

Os **glicosídeos digitálicos** aumentam a força contrátil do músculo cardíaco e são indicados nas formas crônicas e graves de insuficiência, especialmente na presença concomitante de fibrilação atrial. O sucesso da utilização dos digitálicos pode ser avaliado pela redução/eliminação do excesso de líquidos (controle da massa corpórea), diminuição da dispneia e redução da frequência cardíaca. Dos digitálicos, a **digoxina** deve ser preferida (tem a farmacocinética mais favorável); a longa $t_{1/2}$ da digitoxina (~7 dias) é pouco prática. A acetildigoxina e a metildigoxina não têm vantagens sobre a digoxina.

Os glicosídeos digitálicos melhoram a situação clínica do paciente, mas não foi comprovada diminuição da letalidade.

Fármacos com efeito inotrópico positivo agudo (como catecolaminas ou inibidores de fosfodiesterase) podem ser de ajuda temporária na descompensação aguda, mas não devem ser utilizados na insuficiência congestiva crônica.

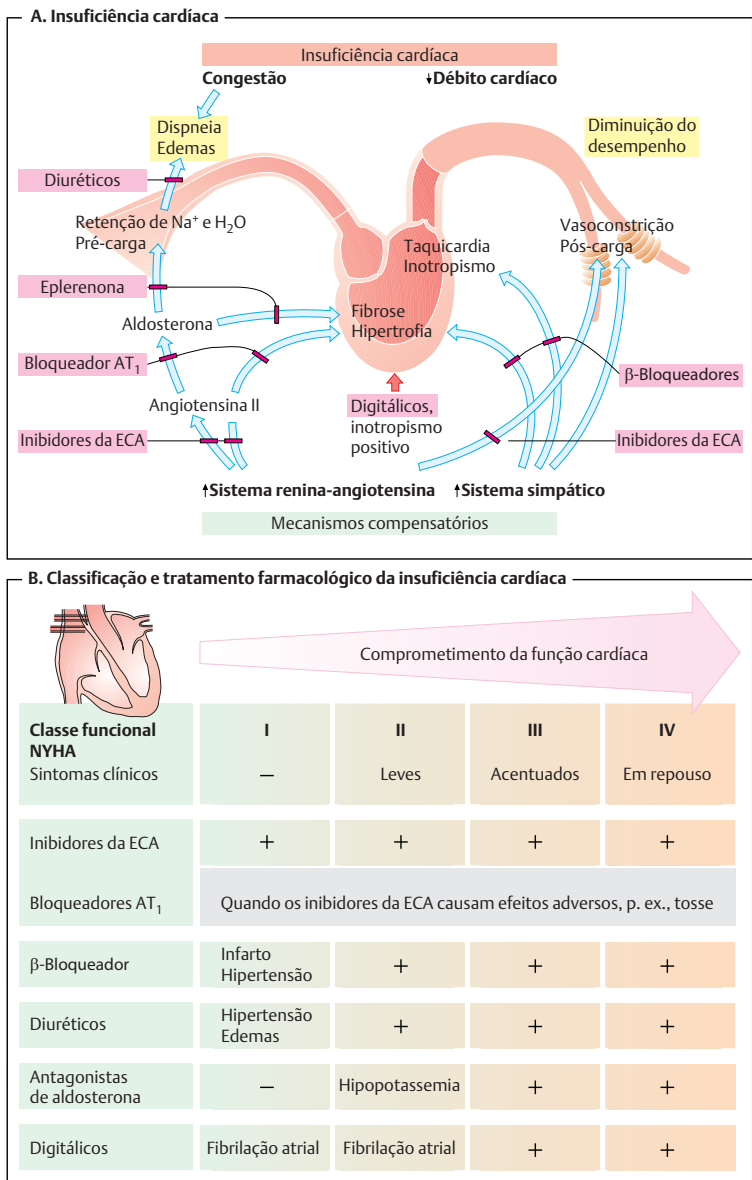


Figura 39.5

Choque séptico

Distinguem-se o choque cardiogênico, o choque por falta de volume, e o choque séptico (► Fig. 39.6A). A ocorrência do choque cardiogênico devido ao bombeamento cardíaco insuficiente e o estabelecimento de choque hipovolêmico por uma grande perda de sangue ou plasma são fáceis de compreender. Em contrapartida, o choque séptico baseia-se em uma complicada cascata de reações iniciada pelas moléculas superficiais de microrganismos (bactérias e fungos). A seguir, será abordado somente o choque séptico e seu tratamento.

Os fenômenos que ocorrem durante a sepse são extraordinariamente diversificados. O episódio é desencadeado por microrganismos que são patógenos primários ou que geram patogenicidade por se "estabelecerem" em um compartimento diferente do qual normalmente se localizam. Na superfície de bactérias (e fungos), há lipolissacarídeos ou mureína (esta principalmente em bactérias gram-positivas) que se ligam a TLRs (do inglês *toll-like receptors* [receptores tipo *toll*]) situados nas células do sistema imune. O acoplamento ativa o fator nuclear citosólico (NF- κ B) que estimula a transcrição de citocinas no núcleo da célula. Em consequência, são liberadas intercitocinas, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a interleucina-1 β , que causam inflamação e agravam direta ou indiretamente, por meio da liberação de outros mediadores, a sintomatologia do choque séptico, cujo resultado pode ser a **falência múltipla de órgãos**.

A indução da COX-2 é um mecanismo que atua como agravante na sepse por aumentar a produção de prostaglandinas. Esses derivados do ácido araquidônico estimulam reações inflamatórias, baixam o limiar da dor e causam febre.

É impossível dizer o que é responsável pela evolução da doença entre as várias

possibilidades individuais. Serão decisivos a gravidade da infecção primária, o estado geral do paciente, qual patógeno desencadeou a sepse, quantos órgãos estão envolvidos e quão precoce e consistente é o tratamento instituído e realizado.

O tratamento do choque séptico (► Fig. 39.6B) pode ser dividido nas **medidas necessárias imediatas** e aquelas que são tomadas conforme a evolução do quadro clínico. Com maior urgência, deve ser feita a **higienização cuidadosa** e iniciado o **tratamento anti-infeccioso**. Frequentemente a neutralização do foco infeccioso pode requerer procedimento cirúrgico. Independentemente disso, deve ser administrado um antibiótico (ou quimioterápico) imediatamente antes mesmo de se conhecer o patógeno e sua sensibilidade. Deve ser administrado um fármaco com o maior espectro possível e a maior dosagem tolerada. Após a identificação bacteriana, pode ser utilizado um fármaco específico.

Também é urgente controlar a **hipotensão**, que pode comprometer o funcionamento de vários órgãos, como o coração, os pulmões, os rins e o cérebro por fluxo sanguíneo insuficiente. Além de reposição de volume com soluções salinas, é necessário o uso de vasoconstritor para obter-se uma pressão arterial suficiente. Fala-se de **tratamento por catecolaminas dirigido pelo volume**. Ainda é necessário prevenir a trombose.

Outras medidas são necessárias conforme a evolução da situação (p. ex., respiração assistida). Na insuficiência renal, é necessária a diálise. A febre alta pode ser controlada por antipirético (paracetamol), e dores intensas, com analgésicos. É desaconselhado o uso de sedativos. Deve ser destacado que o uso de corticosteroide no choque séptico é pouco positivo na evolução do quadro clínico.

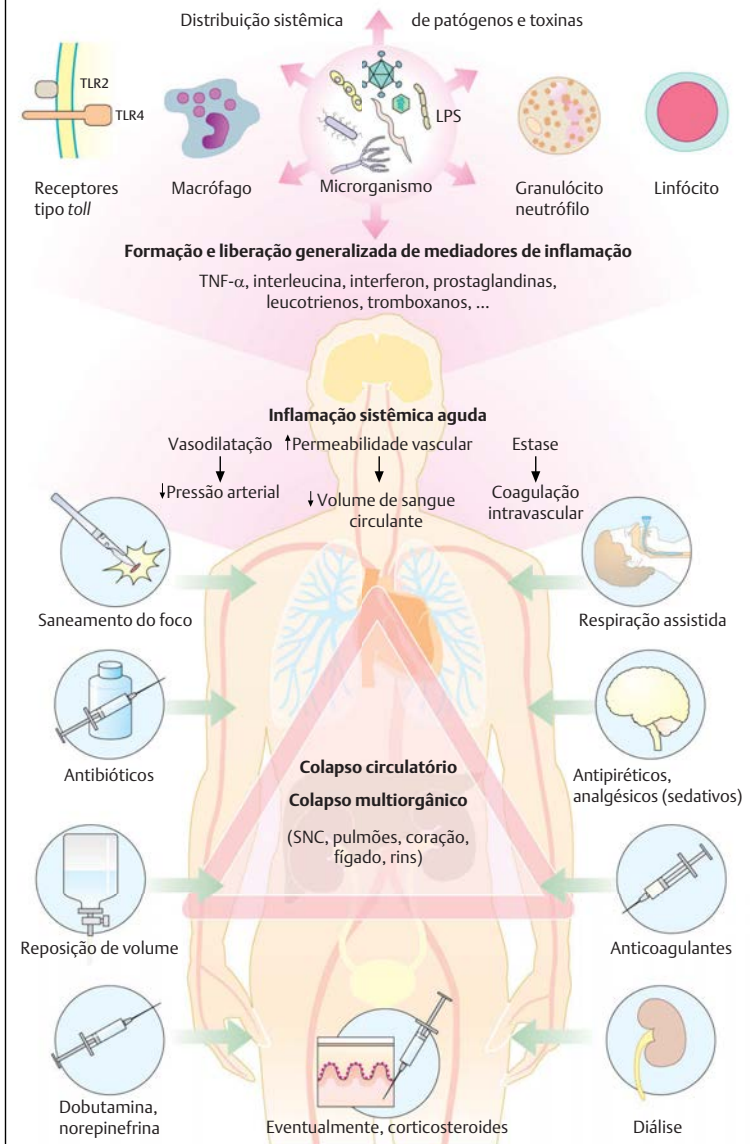
A. Choque séptico: origem e tratamento

Figura 39.6

Fármacos antiparkinsonianos

Ao desejar realizar um movimento, impulsos originados no córtex motor se deslocam por meio da medula espinal até os músculos correspondentes. Ao mesmo tempo, são encaminhados impulsos por meio de diversos segmentos cerebrais para a coordenação do padrão de movimento e que enviam respostas de volta ao córtex cerebral. Um desses entroncamentos motores desloca-se por meio do cerebelo e outro pelos gânglios da base. Um distúrbio localizado nos gânglios da base é denominada **doença de Parkinson** ("paralisia vacilante"). Os sinais e sintomas dessa doença, que ocorre geralmente em uma idade avançada, são tremores em repouso, rigidez muscular (rigor), sedentarismo (acinesia) e crescente comprometimento da qualidade de vida.

O distúrbio primário é a degeneração de células ganglionares na substância negra, cujos neurônios dopaminérgicos se projetam (via nigro-estriatal) para o corpo estriado (especificamente o núcleo caudado e o putame) e exercem influência inibidora. É nesse ponto também que terminam os neurônios colinérgicos estimulantes.

As medidas farmacoterapêuticas têm o objetivo de tentar compensar a deficiência estriatal de dopamina (DA) ou suprimir a atividade colinérgica excessiva.

► **L-Dopa.** Como se trata de uma deficiência de dopamina no SNC, ela precisa ser compensada. Porém, como catecolamina polar, a DA não atravessa a barreira hematoencefálica. Por isso, utiliza-se o precursor natural, L-di-hidroxi-fenilalanina (levodopa, *L-dihydroxyphenylalanine* ou L-dopa), que é transportado como aminoácido através da barreira hematoencefálica por um carregador de aminoácidos e descarboxilado no local pela dopa-decarboxilase.

Fora do cérebro, também ocorre formação de DA com a L-dopa administrada. Nos órgãos periféricos, essa DA não é necessária e só provoca efeitos indesejados (êmetese e hipotensão). A produção de DA na periferia pode ser evitada pelos inibidores de dopa-decarboxilase (*carbídopa*, *benserazida*) que não atravessam

a barreira hematoencefálica, preservando a descarboxilação cerebral.

Pode ocorrer hipercinesia e distúrbios psíquicos como consequência de concentração elevada de DA no cérebro.

► Agonistas do receptor da dopamina.

A deficiência de dopamina no estriado pode ser compensada pelos derivados do ácido lisérgico, como bromocriptina (p. 128), lisurida, pergolida e cabergolina. Esses derivados podem lesar a estrutura e a função das válvulas cardíacas. Outros agonistas DA que, entretanto, não derivam do ácido lisérgico são pramipexol, ropinirol e rotigotina (este último para administração transcutânea).

► Inibidores da monoaminoxidase B (MAO-B).

A MAO-B pode ser inibida pela *selegilina* ou pela *rasagilina*. A degradação das aminas biogênicas em órgãos periféricos não é afetada devido à MAO-A permanecer funcional.

► Inibidores da catecolamina-O-metiltransferase (COMT).

A entacapona, fármaco que não chega ao SNC, inibe a degradação periférica de L-dopa pela COMT e, assim, aumenta a disponibilidade de L-dopa para o cérebro. A tolcapona, que momentaneamente está fora de comercialização, é um fármaco de reserva que tem acesso ao SNC.

► **Anticolinérgicos.** Os antagonistas dos colinoceptores muscarínicos de ação central (p. 128), como o *biperideno* permitem deprimir a predominância relativa da atividade colinérgica (em particular, o tremor). Praticamente não têm importância, pois os efeitos colaterais atropínicos limitam a dosagem tolerada.

► **Amantadina.** Nos estágios iniciais da doença ou na crise acinética, pode ser utilizada a amantadina. Seu mecanismo de ação é, provavelmente, o bloqueio dos receptores de glutamato do tipo NMDA e, por fim, o comprometimento da liberação de ACh.

O tratamento da doença de Parkinson avançado exige a administração associada dos fármacos para mitigar os sintomas dessa grave condição. Comumente, desenvolvem-se sinais adicionais da degeneração central.

A. Fármaco antiparkinsonianos

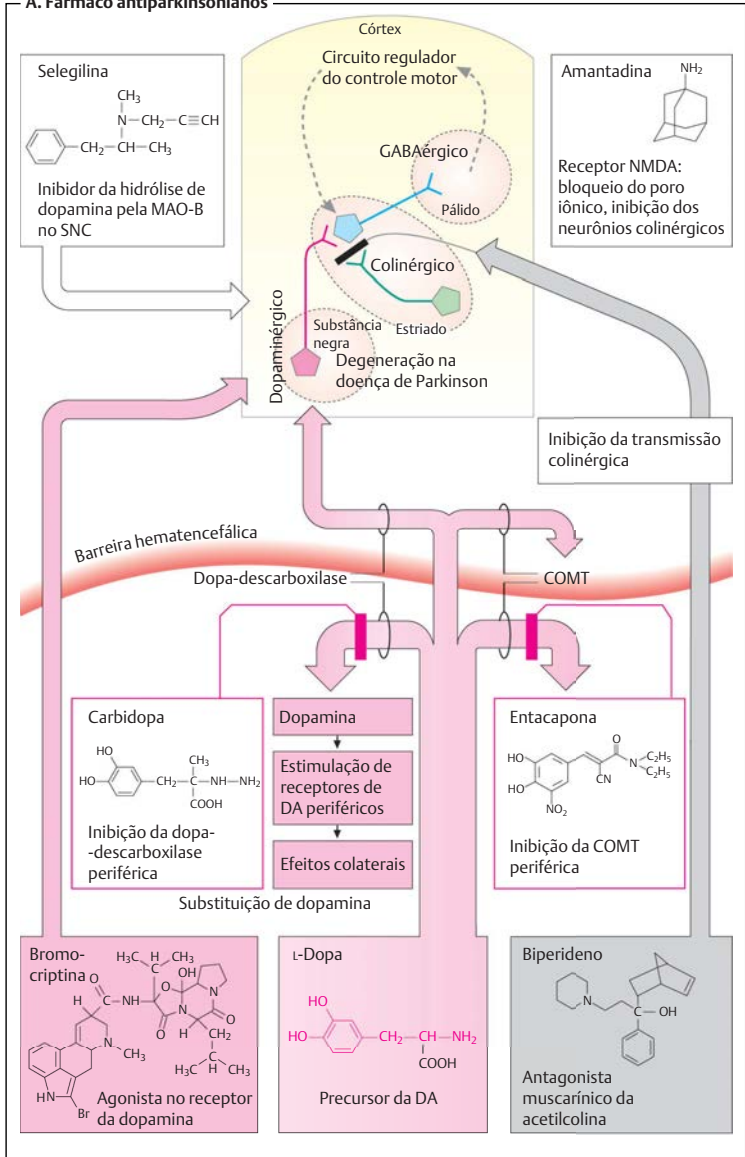


Figura 40.1

Antiepiléticos

A epilepsia é uma doença cerebral *crônica* de diversas etiologias caracterizada por episódios *paroxísticos* recorrentes, estimulação descontrolada dos neurônios cerebrais e duração *limitada*. O termo epilepsia, portanto, não se refere ao ataque, mas ao subjacente mau funcionamento do cérebro. A atividade elétrica, envolvendo maior ou menor parte do cérebro, pode ser demonstrada no eletrencefalograma (EEG) como atividade sincronizada (► Fig. 40.2A) e pode se manifestar por fenômenos motores, sensoriais, psíquicos e vegetativos. Como não apenas a região cerebral afetada pela excitação elétrica como também as causas da excitabilidade anormal podem diferir, a epilepsia manifesta-se de várias formas. Sob aspecto farmacoterapêutico, sua classificação pode ser:

- Fenomenológica, conforme o tipo de ataque: focal ou generalizado;
- Etiológica, conforme a causa do ataque: sintomática/estrutural (cerca de 85% dos casos) ou idiopática/genética (cerca de 15%).

Os ataques sintomáticos, em geral, são focais, mas podem se ampliar em um ataque generalizado (grande mal). Os ataques idiopáticos são generalizados desde o início (p. ex., ausências, ataques mioclônico-impulsivos, grande mal).

Para estabelecer o diagnóstico e a classificação, usa-se anamnese, gravações em vídeo das crises no lar, mensuração das correntes elétricas cerebrais (EEG), ilustrações da estrutura cerebral (ressonância magnética nuclear), entre outros.

O objetivo do tratamento é a prevenção das crises/ataques. A cura da epilepsia é, até o momento, quase impossível, pois as pesquisas das causas dos distúrbios estruturais e funcionais ainda estão longe de ser concluídas. Por essa razão, é necessário um tratamento por toda a vida com o objetivo de prevenir os ataques, exceto quando a causa da epilepsia deixou de existir.

A duração curta de um ataque epilético torna o tratamento farmacológico agudo quase impossível. Somente no caso do *estado epilético* (sucessão de ataques convulsivos tônico-clônicos) é indicado tratamento agudo – geralmente com benzodiazepina administrada por via IV ou, em alguns casos, por via bucal, nasal ou retal.

Para desencadear o ataque epilético, são necessárias células “marca-passo”. Elas diferem

das outras células nervosas por seu potencial de membrana instável; isto é, depois que o potencial de ação termina, a corrente despolarizante persiste.

A intervenção terapêutica visa estabilizar o potencial de repouso neuronal e, assim, diminuir a excitabilidade. Em formas específicas de epilepsia, procura-se alcançar a total supressão dos ataques. Para o *tratamento de longo prazo inicial da epilepsia focal*, são importantes a *lamotrigina* e o *levetiracetam*; para a *epilepsia generalizada*, o *valproato*. Antiepiléticos que apresentam como efeito adverso indução ou inibição de enzimas devem ser evitados. Isso evita não apenas interações farmacocinéticas entre os anticonvulsivantes como também evita dificuldades futuras, considerando o tratamento por toda a vida quando, por outras indicações, precisam ser administrados outros medicamentos. A dosagem do antiepilético deve ser aumentada gradualmente até que não ocorram mais ataques ou até que os efeitos adversos se tornem intoleráveis. Somente quando o monoterapêutico com diversos fármacos é mal sucedido, faz-se a troca para um fármaco de segunda linha ou tenta-se uma associação (adição) (► Fig. 40.2B), atentando para o risco de interação farmacocinética (ver a seguir).

O essencial é que a excitabilidade possa ser diminuída mediante inibição dos neurônios excitatórios ou ativação dos inibidores. O transmissor utilizado pela maioria dos neurônios excitatórios é o glutamato, e a maioria dos inibidores utilizam o GABA.

Os receptores de glutamato compreendem três tipos, dos quais o denominado *receptor NMDA* tem a maior importância sob aspecto terapêutico. (O *N-metil-D-aspartato* é um agonista seletivo sintético.) Esse receptor é um canal iônico ativado por ligante que, sob estimulação com glutamato, permite a entrada de íons sódio e cálcio na célula. Para o GABA inibidor, é importante um receptor canal iônico de cloreto cuja função pode ser reforçada pela ligação em um local alostérico.

Os *benzodiazepínicos* aumentam a ativação do receptor GABA_A por via alostérica (p. 222) mediante liberação fisiológica de GABA. Há uma entrada de cloro na célula, o que dificulta sua despolarização. A *tiagabina* bloqueia a remoção do GABA da fenda sináptica, diminuindo sua captação. A *vigabatrina* inibe a metabolização enzimática do GABA (► Fig. 40.2B).

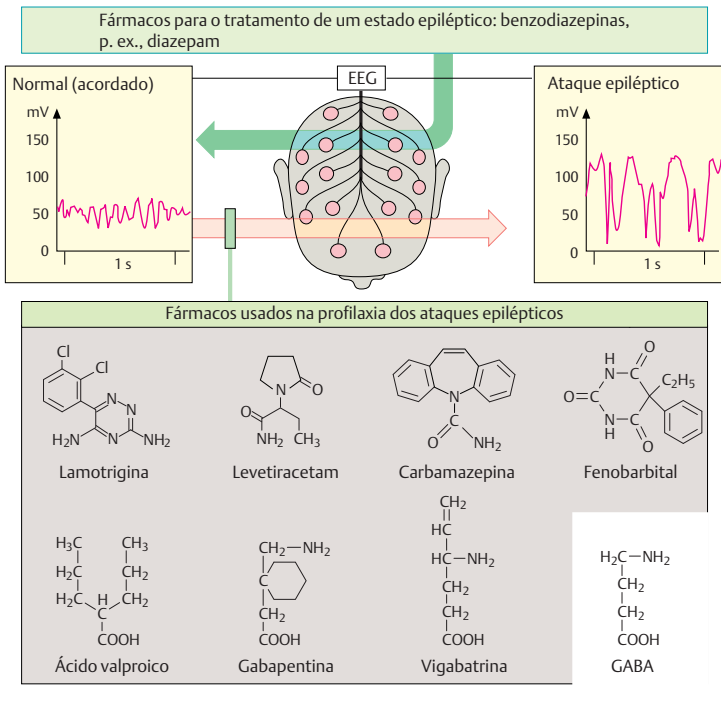
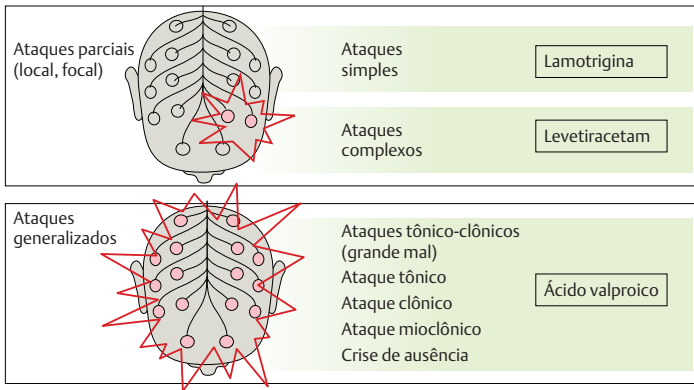
A. Ataques epiléticos, EEG e antiepiléticos**B. Indicações e seleção de antiepiléticos**

Figura 40.2

338 40.2 Epilepsia

Na ► Figura 40.3, estão reunidas as frases de efeito (*slogans*) das informações especializadas dos fabricantes dos medicamentos. Os mecanismos de ação dos anticonvulsivantes citados mais frequentemente são:

- Bloqueio de canais iônicos de Na^+ e Ca^{2+} despolariantes, estimulantes;
- Estimulação de canais de K^+ repolarizantes, inibidores da estimulação;
- Inibição de receptores ativadores, como, por exemplo, receptores de glutamato;
- Ativação de receptores inativadores, como, por exemplo, receptores GABA.

Na maioria dos casos, o *mecanismo molecular de ação dos antiepilépticos* não é conhecido precisamente. Considerando a complexidade da função cerebral, que também não é bem conhecida, isso não é uma surpresa. O farmacologista experimental que está à procura do mecanismo molecular de ação é forçado a simplificar o complexo sistema em um modelo. Isso significa ao mesmo tempo afastar-se da situação real. Assim, o eletrofisiologista, para avaliar a ação de um fármaco em um determinado tipo de canal iônico, precisa “desligar” outros canais que interferem. Medir a ligação de fármacos em possíveis estruturas-alvo pode ser feito em suspensões de membranas de células alteradas geneticamente (p. ex., células ovarianas de *hamster* chinês) que receberam o gene para a estrutura-alvo desejada. As medidas feitas em homogenizados de membranas significa, porém, que a diferença de potencial entre os lados interno e externo foi anulada. Com esse fundamento, não se pode concluir que o mecanismo de ação molecular observado no laboratório é decisivo para o complexo mecanismo terapêutico.

Pragmaticamente considerado, o conhecimento do mecanismo molecular satisfaz a necessidade de causalidade do homem; é, no entanto, secundário para o valor clínico de um fármaco. Terapeuticamente, vale a comprovação da eficácia (p. ex., o significado estatístico da redução da frequência dos ataques), a compatibilidade (menor quantidade/intensidade de efeitos adversos) e a utilidade (uma significativa melhora na qualidade de vida do doente).

Todos os antiepilépticos podem provocar **efeitos adversos**, embora em graus diferentes. *Sedação, dificuldade de concentração e retardo psicomotor* oneram praticamente todos os tratamentos antiepilépticos. Além disso, *alterações*

cutâneas e hematológicas podem levar à troca do antiepiléptico. Fenobarbital, primidona e fenitoína podem levar à *osteomalacia* (profilaxia com vitamina D) ou à *anemia megaloblástica* (profilaxia com folato). Durante o tratamento com fenitoína, cerca de 20% dos pacientes podem apresentar *hiperplasia gengival*.

A carbamazepina tem efeito antidiurético (sensibiliza os ductos coletores para a vasopressina → intoxicação por água). Além disso, a carbamazepina é utilizada no tratamento da neuralgia do trigêmeo e dores neuropáticas.

Valproato, carbamazepina e outros anticonvulsivantes aumentam o risco teratogênico. Apesar disso, o tratamento deve continuar durante a *gestação*, pois, para o feto, o risco por uma convulsão da gestante é maior. Contudo, deve-se empregar a menor dosagem profilática eficaz e tentar prevenir os defeitos do tubo neural com administração de doses elevadas de ácido fólico.

Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e outros anticonvulsivantes *induzem as enzimas* hepáticas responsáveis pela biotransformação de fármacos. A *associação de anticonvulsivantes* entre si, mas também o uso simultâneo de outros fármacos, pode causar **interações relevantes** clinicamente (monitorar as concentrações plasmáticas!).

Nas **convulsões em crianças**, deve-se diagnosticar se é epilepsia ou a denominada “convulsão febril”, que ocorre no aumento da temperatura ou em febres altas. Se for este o caso, não são indicados antiepilépticos, mas medidas para diminuir a temperatura corporal (p. ex., antipiréticos). No caso de epilepsia, utiliza-se, como em adultos, os antiepilépticos de forma a evitar as crises, o que pode ser difícil. As epilepsias infantis podem desaparecer espontaneamente. Essa feliz evolução não deve ficar sem um tratamento criterioso e prolongado com antiepilépticos.

Deve-se notar que uma série de fármacos **baixam o limiar convulsivo** (p. ex., neurolépticos, o tuberculostático isoniazida, dosagens elevadas de antibióticos β -lactâmicos) e, por isso, são contraindicados nos pacientes epiléticos.

As **benzodiazepinas** são menos indicadas para os tratamentos de longa duração devido ao desenvolvimento de tolerância, mas são fármacos de escolha nos casos de *estado epilético* (ver anteriormente).

A. Possíveis locais de ação dos antiepilépticos (segundo informações técnicas dos fabricantes; situação de maio de 2014)

Carbamazepina, p. ex., Tegretol® "... **inibe... a transmissão sináptica** e, dessa forma, reduz a propagação de descargas convulsivas..."

Acetato de esclircarbazepina, Zebinix® "... mecanismo de ação exato... não conhecido... estabiliza o **canal de sódio** voltagem-dependente no estado inativo..."

Lamotrigina, Lamictal® "... sugerem bloqueio dependente de ação e voltagem do **canal de sódio** voltagem-dependente... inibe... descargas do neurônio e a liberação de glutamato..."

Zonisamida, Zonegran® "... parece... atuar em canais de sódio e de cálcio **voltagem-dependentes**... além disso ... ação moduladora na inibição neuronal mediada por **GABA**..."

Gabapentina, Neurontin® "... o mecanismo de ação é desconhecido, ... foi identificado como local de ligação a subunidade alfa2-delta do **canal de cálcio** voltagem-dependente..."

Retigabina, Trobalt® "... abre **canais de potássio** nos neurônios (KCNQ2... e KCNQ3...). Estabiliza o potencial de membrana... Mutações dos canais KCNQ são a base de outras doenças hereditárias humanas, incluindo epilepsia (KCNQ2 e 3)... outros mecanismos... ainda precisam ser completamente investigados."

Clonazepam, p. ex., Rivotril® "... como outras benzodiazepinas... ação anticonvulsivante... mais potente do que os outros... **Potencializador... GABA**..."

Tiagabina, Gabatril® "... inibidor potente e seletivo... captação do **GABA**... inibe nos nervos e células gliais. Aumento da concentração do **GABA** no cérebro"

Etossuximida, p. ex., Pednidan® "... mecanismo de ação ainda desconhecido; entre outras, foi encontrada uma ação inibidora da degradação do **GABA**..."

Perampanel, Fycompa® "... primeiro representante da classe dos antagonistas/seletivos não competitivos do receptor ionotrópico **AMPA(-...)-glutamato**..."

Fenobarbital, Gardenal® "... Dosagens que previnem convulsões no camundongo são menores do que as dosagens que promovem sedação em geral..."

Fenitoína, Fenital® "... possui **ação hiperpolarizante** sobre membranas excitáveis e deve atuar reforçando atividades impulsivas inibidoras."

Lacosamida, Vimpat® "... o mecanismo de ação exato ainda precisa ser esclarecido totalmente... reforça seletivamente a inativação do **canal de sódio** voltagem-dependente..."

Rufinamida, Inovelon® "... modula a atividade de **canal de sódio** e prolonga seu estado inativado."

Levetiracetam, p. ex., Keppra® "... **inibe parcialmente o fluxo de Ca^{2+}** mediado por canais do tipo N, ... diminui a liberação de Ca^{2+} das reservas intraneuronais... **vesícula sináptica proteína 2A**..."

Pregabalina, Lyrica® "... liga-se a uma unidade auxiliar (proteína alfa2-delta) do **canal de cálcio** voltagem-dependente no SNC."

Ácido valproico, Depakene® "... aumento da **inibição mediada por GABA** por... efeito pré-sináptico sobre... metabolismo do GABA e/ou... ação pós-sináptica direta nos **canais iônicos da membrana neuronal**..."

Estiripentol, Diacomit® "... parece aumentar ... o **GABA**... Aumenta o tempo de abertura... do canal iônico do cloreto-receptor de $GABA_A$ por mecanismo similar aos barbitúricos..."

Vigabatrina, Sabril® "... aumento da concentração de **GABA**... inibição irreversível e seletiva da **GABA-transaminase**..."

Felbamato, Taloxa® "... o mecanismo exato ainda não é conhecido... não tem... ação inibidora no **GABA**... ligação ao receptor ... nem ação antagonista ao NMDA..."

Figura 40.3

*N. de R.T. Medicamentos não disponíveis no Brasil.

Enxaqueca e seu tratamento

► **Sintomatologia.** Essa forma de **dor de cabeça** intensa e episódica acomete cerca de 10% das pessoas (Europa Ocidental e Estados Unidos). As mulheres têm o dobro da incidência dos homens. **Sintomas acompanhantes** são comuns – quase sempre náuseas, êmese e, não raro, hipersensibilidade sensorial (► Fig. 40.4A). Os ataques de enxaqueca (ou *migrânea*) duram, em média, 24 horas (amplitude de 4 a 72 horas) e repetem-se todos os meses ou ainda mais frequentemente. Uma **aura** (“premonição”) pode preceder o ataque (cerca de um terço dos casos), com frequência na forma de distúrbios visuais (p. ex., sensação de ver contornos em forma de seteiras ou “fortificações” como dos antigos castelos ou fortes) ou também distúrbios da fala. A aura dura menos de 1 hora e desaparece antes do início da cefaleia. Raramente, ocorre aura sem enxaqueca. Os **desencadeantes do ataque** são, por exemplo, menstruação, alteração do ritmo sono/vigília, alívio psíquico ou estresse ou consumo de vinho tinto ou outra bebida alcoólica.

► **Fisiopatologia.** A dor parte das meninges e seus vasos (► Fig. 40.4B). O tecido cerebral propriamente dito não é sensível à dor. A dor resulta da dilatação das artérias e arteríolas associada com uma reação inflamatória local asséptica. Os desencadeantes são mensageiros liberados (desnecessariamente) pelas fibras nervosas que innervam os vasos.

Os sintomas sensoriais que acompanham a enxaqueca, bem como a aura, são resultado de distúrbios funcionais dos neurônios.

Atualmente, presume-se como ponto comum inicial o tronco encefálico. Poderia ser uma fraqueza funcional de canais iônicos devido a uma variação genética na sua sequência de aminoácidos e que se manifesta sob determinadas condições.

► **Tratamento e profilaxia.** O tratamento é sintomático (► Fig. 40.4C) e é dificultado pelos

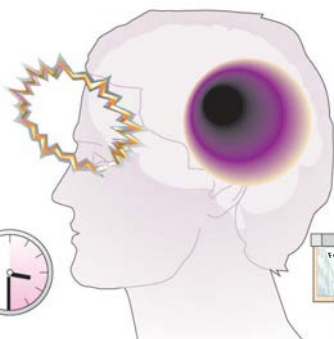
sintomas acompanhantes, náuseas e êmese, que impedem a administração oral. A **metoclopramida** ou a domperidona são antagonistas dos receptores D_2 da DA (p. 128) que atuam como antieméticos na enxaqueca e aceleram o esvaziamento gástrico, permitindo, assim, o uso de analgésicos por via oral. O **ácido acetilsalicílico** (1.000 mg, de ação eficaz em especial como lisinato para injeção) é um medicamento confiável contra a enxaqueca. O paracetamol (1.000 mg, disponível como supositório) e os AINEs como o ibuprofeno, o diclofenaco ou o naproxeno também são úteis.

Pode ser obtido um efeito melhor do que o do ácido acetilsalicílico com as triptanas, cujo protótipo é a **sumatriptana**. Elas também aliviam os sintomas acompanhantes: náuseas, êmese, hipersensibilidade sensorial. As triptanas estimulam os receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} (p. 132), inibindo a liberação neuronal de neuropeptídeos pró-inflamatórios, e contraem as artérias meníngeas. Diferentemente do ácido acetilsalicílico, por exemplo, as triptanas não atuam nas cefaleias tensionais. Como efeito adverso pode aparecer, entre outros, a sensação de aperto torácico. As triptanas são contraindicadas na presença de doenças vasculares (p. ex., coronariopatias). As triptanas recentes são: almotriptana, eletriptana e frovatriptana, naratriptana, rizatriptana, zolmitriptana. A importância dos **alcaloides secas** ergotamina e di-hidroergotamina está diminuindo. Esses fármacos são agonistas no receptor 5-HT_{1B/1D} e uma série de outros receptores. Os efeitos adversos são náuseas, êmese, dor de cabeça permanente (no uso crônico), distúrbios de vascularização (ergotismo) e fibrose (p. 128). As triptanas e os alcaloides secas não podem ser utilizados juntos.

A utilidade na **profilaxia das crises** está bem estabelecida para o β -bloqueador metoprolol e propranolol, para a flunarizina (mecanismo molecular de ação não esclarecido) e o valproato utilizado principal como antiepiléptico.

A. Sintomas**Aura**

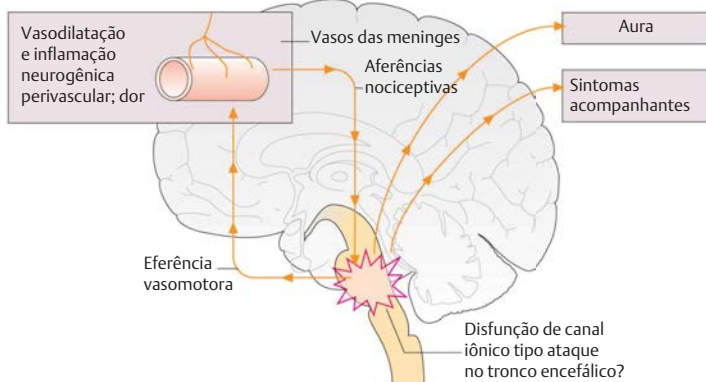
(em alguns pacientes)
Estímulos e falhas neurológicas, p. ex., distúrbios visuais (visão em zigue-zague)

**Crise de enxaqueca****Dor de cabeça**

Unilateral, palpitante;
média a intensa;
aumenta com movimento ou exercícios

Sintomas acompanhantes

Náuseas, êmese, hipersensibilidade a estímulos óticos, ópticos e olfatórios

B. Fisiopatologia**C. Tratamento e profilaxia**

Analgésicos
não opioides

Ácido acetilsalicílico
VO ou
IV
ou Paracetamol VO retal

+

Antiemético

Metoclopramida
VO retal, IM, IV

Para a profilaxia

Triptano
Agonistas 5-HT_{1B/1D}

p. ex., sumatriptana
VO retal, nasal, SC



Também combatem
as náuseas e êmese

Contraindicação:
doenças vasculares

Alcaloides do ergot, agonistas nos
receptores 5-HT_{1B/1D}, D₂, α_1 + α_2 ,
e outros

(Di-hidro)ergotamina
SC, IM, VO
retal

Náuseas, êmese, no uso crônico
distúrbios de vascularização,
dor de cabeça contínua

+

Antiemético

1ª Escolha: β -bloqueador (metoprolol, propranolol) ou flunarizina

Figura 40.4

Êmese e antieméticos

A êmese é o esvaziamento retrógrado do estômago. O esfíncter pilórico fecha-se enquanto a cárdia e o esôfago relaxam, permitindo que o conteúdo gástrico seja propulso em direção oral por contrações síncronas forçadas das paredes musculares abdominais e pelo diafragma. O fechamento da glote impede a entrada na traqueia. Geralmente, ocorrem salvação e bocejos prodômicos. A coordenação entre essas diferentes etapas ocorre pelo **centro bulbar do vômito**, o qual pode ser ativado por diversos estímulos. Esses podem se originar no **aparelho vestibular**, por **informações visuais, olfatórias e gustatórias**, bem como nas **terminações nervosas sensíveis** da mucosa do trato digestório superior. **Experiências psíquicas** também podem ativar o centro emético. Os mecanismos subjacentes à **cinetose** (enjoo do movimento) e ao **vômito durante a gestação** continuam desconhecidos.

Substâncias polares não alcançam o centro emético diretamente, pois ele está protegido pela barreira hematoencefálica. Contudo, elas podem excitar o centro indiretamente mediante a ativação dos **quimiorreceptores na área postrema**.

► **Tratamento antiemético.** Vomitar pode ser uma reação orgânica útil, permitindo, por exemplo, a eliminação de venenos ingeridos. Os fármacos antieméticos são utilizados para prevenir a cinetose, a êmese da gestação, as êmese causadas por medicamentos e as pós-cirúrgicas, bem como o vômito decorrente da radioterapia.

Cinetose. Administrados preventivamente, o parassimpaticolítico escopolamina (p. 126) e os anti-histamínicos H_1 (p. 130) do tipo difenilmetano (p. ex., difenidramina, meclozina) podem suprimir os sintomas da cinetose. A atividade antiemética não é uma propriedade compartilhada por todos os parassimpaticolíticos ou anti-histamínicos. A eficácia dos antieméticos mencionados depende da situação do indivíduo naquele momento (repleção gástrica, consumo de álcool), das condições ambientais (p. ex., o comportamento de companheiros

de viagem) e do tipo de movimento ocorrido. Os fármacos devem ser ingeridos 30 minutos antes do início da viagem, e a administração deve ser repetida a cada 4 a 6 horas. A escopolamina aplicada por via transcutânea por meio de um adesivo 6 a 8 horas antes da viagem pode conferir uma proteção eficaz por até 3 dias.

A **ÊMese gestacional** costuma ocorrer no primeiro trimestre; o tratamento coincidirá, então, com o período de máxima vulnerabilidade fetal às lesões químicas. Portanto, os antieméticos (anti-histamínicos ou neurolépticos) somente devem ser utilizados quando o vômito contínuo ameaçar o equilíbrio eletrolítico e hídrico em um grau que coloque em risco o próprio feto.

► **ÊMese induzida por fármacos.** Para prevenir o vômito após aplicação de quimioterápico anticâncer (especialmente com cisplatina), são apropriados os **antagonistas de receptor da 5-HT₃**: ondansetrona, granisetrona e tropisetrona. *Isso diz respeito à êmese que ocorre diretamente após a administração do citostático.* O **aprepitanto** também é útil contra a êmese causada por citostáticos. Esse fármaco bloqueia, como antagonista, o receptor da neurocinina por meio do qual a substância P ativa o centro emético. Diferentemente das “setronas”, também atua bem contra a *ÊMese tardia* que ocorre após latência. O fosaprepitanto é um precursor do aprepitanto para uso IV. Também devem ser considerados os antagonistas no receptor D_2 da DA, como a metoclopramida (pode ocorrer discinesia) e domperidona (não alcança o SNC), ou também os neurolépticos (p. ex., levomepromazina, haloperidol, p. 232), em alguns casos em combinação com glicocorticoides (dexametasona). A *ÊMese por antecipação* de um próximo ciclo de quimioterapia é de origem psíquica e pode ser combatida com tratamento comportamental ou ansiolíticos do grupo de benzodiazepinas.

A **ÊMese pós-cirúrgica**, durante a **radioterapia**, por **uremia** ou em doenças causadoras de **aumento da pressão cerebral** também são controladas com neurolépticos ou metoclopramida.

A. Causas para êmese de origem central, antieméticos

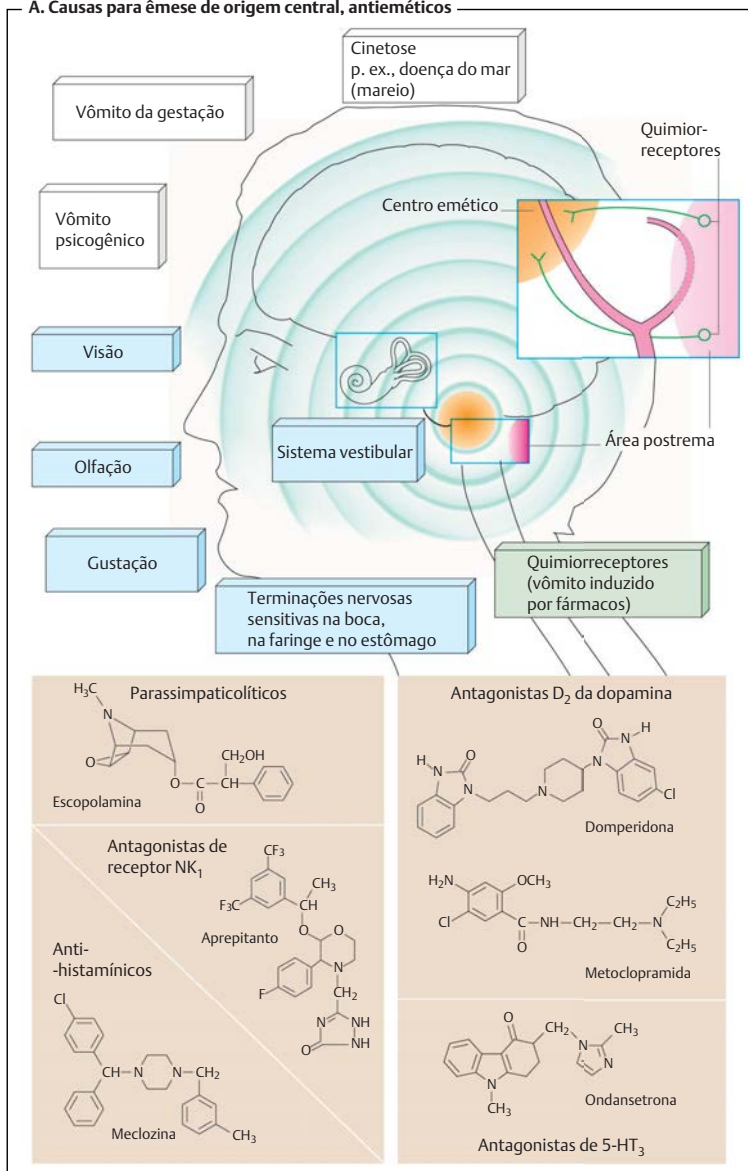


Figura 40.5

Distúrbios do sono e hipnóticos

O sono é uma pausa de descanso do SNC que deveria durar cerca de 7 horas por dia. Os distúrbios do sono que levam ao **déficit crônico de sono** são frequentes, reduzem o desempenho corporal e impedem a sensação de bem-estar. A insônia pode decorrer de diversas causas (que devem ser esclarecidas antes da prescrição de medicamentos): (a) intenso distúrbio emocional; (b) condições inadequadas no quarto onde a pessoa dorme (muito ruído, calor, etc.); (c) hábitos incorretos (alimentação "pesada" ou ingestão de café forte antes de deitar ou falta de atividade física durante o dia); e (d) doenças graves que cursam com dores e/ou tosse.

O terapeuta procura ajudar conforme a situação: nos casos (b) e (c), é **incorreto prescrever hipnóticos**. Às vítimas da condição (b), o médico apenas pode esclarecer a situação e fazer sugestões. Às pessoas de (c), deve ser recomendada uma mudança, com urgência, dos modos de vida para modos mais saudáveis. No entanto, somente pacientes sensatos terão sucesso.

Se a insônia decorre de profunda tristeza ou estresse psicológico emocional, estamos diante de uma situação que pode ser **resolvida/amenizada com a prescrição de um hipnótico**. No caso de pacientes gravemente enfermos, não se deve hesitar em prescrever hipnóticos bons e de longa ação.

Dos hipnóticos não só é exigido que sejam confiáveis, mas também que tenham um amplo índice terapêutico. Assim, os barbitúricos, que atuam como bons hipnóticos, foram abandonados por serem frequentemente utilizados em tentativas de suicídio. A introdução das benzodiazepinas (p. 222) e seu emprego como hipnóticos foram um avanço, pois com elas "não é possível cometer suicídio".

Do grupo das benzodiazepinas, o **brotizolam** é um bom hipnótico indutor do sono. O **triazolam** de ação curta provoca, de modo paradoxal, casos de excitação, medo e comportamento agressivo, motivo pelo qual foi incluído entre os

fármacos controlados em alguns países. Atuam como soníferos **nitrazepam**, **temazepam**, **lorazepam** e alguns outros derivados. Dependendo da dosagem, esses fármacos atuam como calmantes, sedativos, indutores do sono e, por fim, constroem o sono. Dosagens excessivas não provocam depressão respiratória. Deve ser lembrado o antídoto específico, **flumazenil**.

Alguns fármacos que possuem o mesmo mecanismo de ação das benzodiazepinas, mas que têm outra estrutura química, também são bons hipnóticos. Pelo fato de todos iniciarem com a letra "z", são ironicamente denominados **substâncias Z**. O indutor de sono **zolpidem** é comercializado em três preparados; a **zopiclona**, em dois; e a **zaleplona**, somente no produto original (situação de 2014).

O hormônio epifisário **melatonina**, que comanda o ritmo circadiano e é secretado em maior quantidade à noite, é pouco ativo como medicamento contra distúrbios primários do sono.

Todos os hipnóticos citados até agora requerem prescrição controlada. Contudo, nessa área ainda existem dezenas de preparados de "venda livre". Citam-se primeiramente os antigos **anti-histamínicos** (p. ex., doxilamina e difenidramina) que têm efeitos colaterais hipnótico-sedativos fracos. Esse efeito colateral é utilizado como "soporífero". Esses fármacos não são recomendáveis, mas estão presentes no mercado em inúmeros medicamentos.

Mencionam-se, ainda, os inúmeros fitofármacos: valeriana, lúpulo, melissa e outros. **Esses fitoterápicos não têm ação cientificamente comprovada**, mas seu consumo faz parte do ritual de sono de muitas pessoas. Isso também vale para os **preparados homeopáticos**. Isso sinaliza que os distúrbios do sono respondem muito bem a **medidas psicoterapêuticas**. Medidas comportamentais (palavras-chave: higiene do sono, terapia de controle de estímulos, restrição de sono) permitem a renúncia aos hipnóticos e uma cura por esforço próprio.

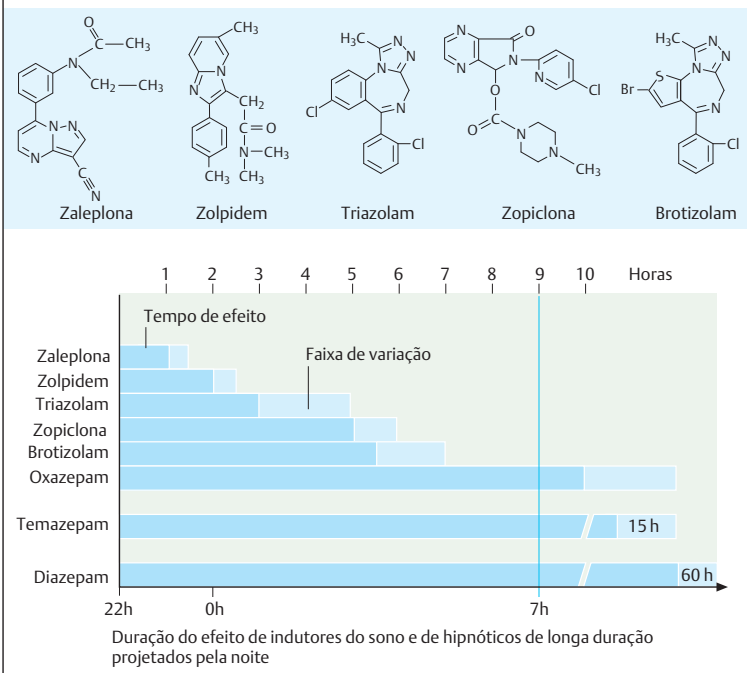
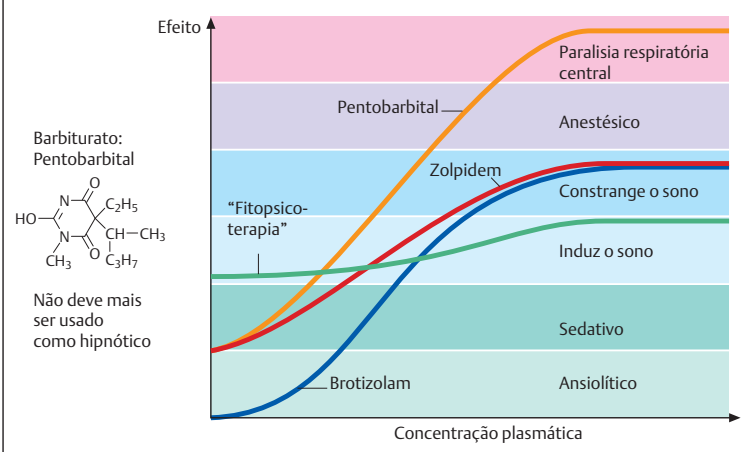
A. Hipnóticos**B. Efeitos dependentes da concentração**

Figura 40.6

Tratamento farmacológico local do glaucoma

Entende-se por glaucoma uma doença do nervo óptico que cursa com a morte de células nervosas e atrofia do nervo óptico, causando a diminuição do campo visual. Na maioria dos casos, o paciente só percebe tardiamente, pois primeiramente é atingida a periferia e somente depois o campo visual central.

Estatisticamente, são fatores de risco o avanço da idade, a pele escura, a herança familiar e o aumento da pressão intraocular (o normal em adultos é de 10 a 21 mmHg). Deve ser observado que o aumento da pressão intraocular (PIO) é um fator de risco, mas não é uma condição necessária para o glaucoma, pois ele pode ocorrer também em condição de PIO normal. É claro que, entre os fatores de risco supracitados, somente a PIO pode ser alterada.

Para diminuir a pressão intraocular, dispõem-se de diversos mecanismos de ação medicamentosos. A PIO resulta da relação entre a produção e a drenagem do humor aquoso. O humor aquoso é secretado pelas células epiteliais do corpo ciliar e flui, após ultrapassar o labirinto trabecular, pelo canal de Schlemm (setas azuis 1 na ► Fig. 41.1A). Essa via drena de 85 a 90% do humor aquoso. Uma pequena porção alcança os vasos uveoesclerais vizinhos e, assim, o sistema venoso. O **glaucoma de ângulo aberto** resulta da passagem insuficiente do humor aquoso através da rede de trabéculas, de modo que a drenagem pelo canal de Schlemm se torna ineficiente. Nesse tipo de glaucoma, **não há uma relação estável** entre o aumento da PIO e a lesão ao nervo óptico. No **glaucoma de ângulo estreito**, muito mais raro, a íris está diretamente atrás da córnea, no ângulo da câmara, e obstrui a via para o canal de Schlemm.

Para o tratamento tópico do glaucoma de ângulo aberto, podem ser utilizados os seguintes grupos de fármacos: para *reduzir a produção de humor aquoso*, β -bloqueadores (p. ex., timolol), inibidores da anidrase carbônica (dorzolamida e brinzolamida) e agonistas α_2 (clonidina e brimonidina).

Para *promover a drenagem através do labirinto trabecular* ao canal de Schlemm, po-

dem ser utilizados parassimpaticomiméticos (p. ex., pilocarpina) e, através da *via uveoesclerótica*, derivados da prostaglandina. A pilocarpina estimula o músculo ciliar e o músculo esfíncter pupilar. A contração de ambos amplia o arranjo geométrico das trabéculas, melhorando a drenagem do humor aquoso. Contudo, ocorre comprometimento da visão: o foco fixa-se na visão próxima e diminui a visão sob pouca luminosidade.

A drenagem uveoesclerótica aumenta com os derivados das prostaglandinas latanoprost, bimatoprost e trafluprost. Eles podem ser utilizados na monoterapia tópica ou associados a outros fármacos ativos. Ocorre um efeito adverso peculiar: pigmentação escura da íris e dos cílios.

O tratamento do **glaucoma de ângulo fechado** envolve principalmente a redução da produção do humor aquoso e procedimentos cirúrgicos.

A **aplicação tópica de medicamentos na forma de gotas oftálmicas** (colírios) é dificultada por um problema farmacocinético. O fármaco precisa penetrar na superfície ocular (córnea e conjuntiva) até o interior do olho (► Fig. 41.1B). A concentração do fármaco aplicado se dilui com o líquido lacrimal e flui pelo ducto lacrimal até a mucosa nasal, onde pode ser absorvido. Durante a permeação através da córnea, ocorre o transporte por meio dos vasos sanguíneos. A concentração do fármaco que chega à câmara anterior se dilui no humor aquoso, e, por fim, moléculas do fármaco também são transportadas pelos canais de Schlemm. Para alcançar a concentração necessária no local de ação (10^{-8} até 10^{-6} M, dependendo do fármaco), a concentração necessária no colírio é 10^{-2} (dependendo da massa molecular equivale a 0,5 mg por gota). A quantidade de fármaco contida em uma simples gota é grande o suficiente para provocar uma reação generalizada no uso sistêmico. Portanto, mesmo quando aplicado corretamente, o colírio pode provocar efeitos adversos no sistema cardiovascular ou no compartimento brônquico. Dessa possibilidade, resultam as contraindicações correspondentes.

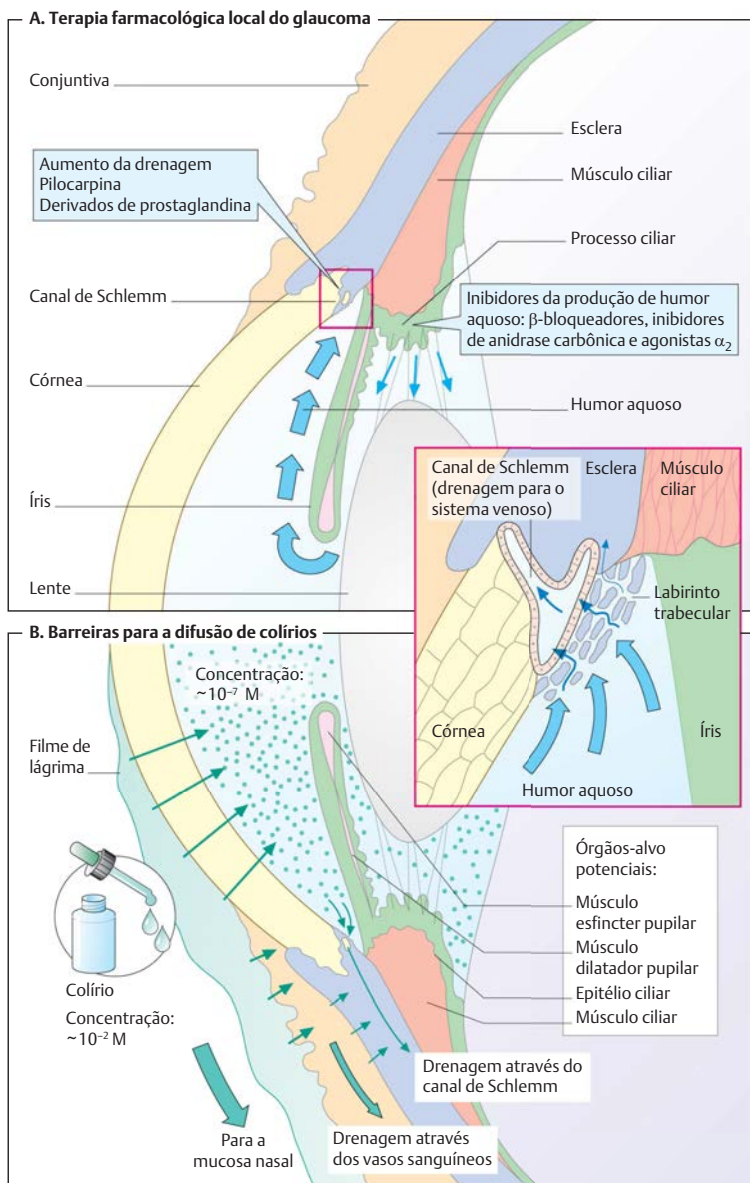


Figura 41.1

Osteoporose

Osteoporose significa uma diminuição da massa óssea (osteopenia) que afeta igualmente a matriz óssea e o conteúdo mineral, bem como uma mudança na arquitetura esponjosa. Essa condição predispõe ao colapso dos corpos vertebrais e a fraturas ósseas com traumatismos triviais (p. ex., fratura da cabeça de fêmur). Na osteoporose pós-menopausa da mulher, em poucos anos ocorre perda da massa óssea dependente de estrogênios. Segue-se a atrofia óssea senil (osteoporose senil), que também ocorre no homem.

A substância óssea está sujeita ao remodelamento constante. O ciclo remodelador inicia com os osteoblastos, quando esses estimulam as células uninucleadas precursoras dos osteoclastos a se fundirem em grandes células multinucleadas. A estimulação é mediada pelo ligante RANK (RANKL) na superfície dos osteoblastos, e seus receptores (RANK = receptor ativador do NF- κ B), nos osteoclastos (ou seus precursores). Esses processos são inibidos por uma proteína secretada pelos osteoblastos, a osteoprotegerina. Isso redireciona o ligante RANK do seu alvo original, oferecendo um falso RANK. Os estrogênios aumentam a produção de osteoprotegerina e inibem, assim, a ativação dos osteoclastos. Os osteoclastos criam um meio ácido, permitindo a solubilização dos minerais, e, então, fagocitam a matriz orgânica. Depois de degradar uma certa porção de massa óssea, os osteoblastos assumem a produção de novo tecido ósseo. Conforme a relação quantitativa entre a degradação e a reconstrução, a massa óssea aumenta (p. ex., na infância e na juventude), diminui (p. ex., na velhice) ou permanece constante. Hormônios influem na regulação destes eventos.

O **paratormônio** inicia um ciclo remodelador. A hipocalcemia aumenta sua secreção, resultando em uma maior liberação de Ca^{2+} e perda da massa óssea. Por outro lado, na falta de paratormônio, há risco de doença óssea adinâmica. Por meio de uma injeção diária de paratormônio ou do seu derivado encurtado, teriparatida, induz-se crescimento ósseo na osteoporose. Provavelmente, sob essa condição,

a estimulação dos osteoblastos é suficiente para induzir a síntese de matriz óssea, mas não intensa o suficiente para ativar os osteoclastos. A **calcitonina** muda os osteoclastos ativos ao estado de repouso. Administrada terapeuticamente, ela alivia a dor causada por metástases ósseas e colapsos de corpos vertebrais. Os **estrogênios** diminuem a reabsorção óssea ao (a) inibir a ativação dos osteoclastos pelos osteoblastos e (b) promover apoptose de osteoclastos.

A **osteoporose pós-menopausa** pode ser prevenida pelo aporte de cálcio (1.000 mg Ca^{2+}) e vitamina D (1.000 U/dia). O tratamento de reposição hormonal (estrogênio/progestogênios) em mulheres após a menopausa não se revelou útil devido ao aumento da incidência de câncer de mama, tromboembolismo e outras lesões (p. 248).

Os **bifosfonatos** (contendo N) mimetizam estruturalmente o pirofosfato endógeno (ver a fórmula) e são incorporados na substância mineral do osso como eles. Durante a fagocitose da matriz óssea, eles são captados pelos osteoclastos. Nesse ponto, os bifosfonatos que contêm N inibem a prenilação das proteínas G e, assim, lesam as células. Portanto, o **alendronato** e o **risedronato** diminuem a atividade dos osteoclastos e promovem sua apoptose. O resultado é a redução da reabsorção do osso e do risco de fraturas.

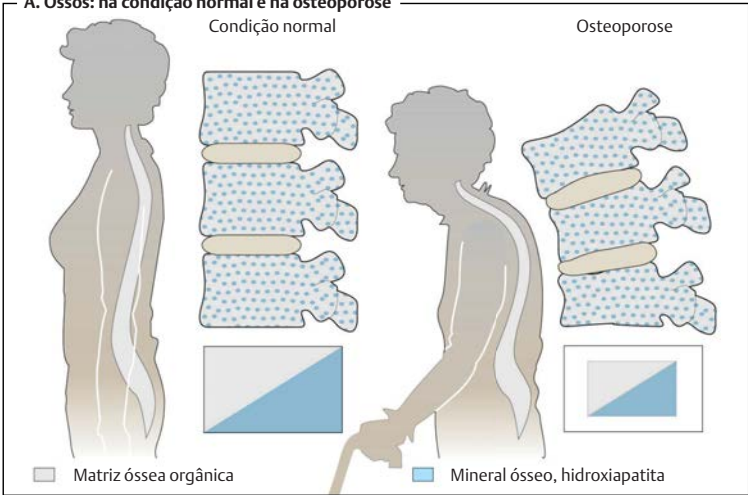
O raloxifeno (p. 252) exerce um efeito no osso como o do estrogênio, enquanto atua como antagonista de estrogênio no útero e no tecido mamário. Em termos de profilaxia de fraturas, sua eficácia é inferior à dos bifosfonatos.

A administração crônica de **ranelato de estrôncio** com a deposição de cátions de estrôncio nos ossos inibe a degradação e estimula a síntese óssea por um mecanismo ainda não esclarecido.

O **denosumabe** é um anticorpo IgG contra RANKL. Como bloqueia o RANKL, ele imita a inibição fisiológica do RANK pela osteoprotegerina.

Devem ser citadas a **dibotermína** e a **eptodermina**, fatores de crescimento estimulantes da formação óssea recombinantes que servem para implantes cirúrgicos.

A. Ossos: na condição normal e na osteoporose



B. Regulação da remodelação óssea

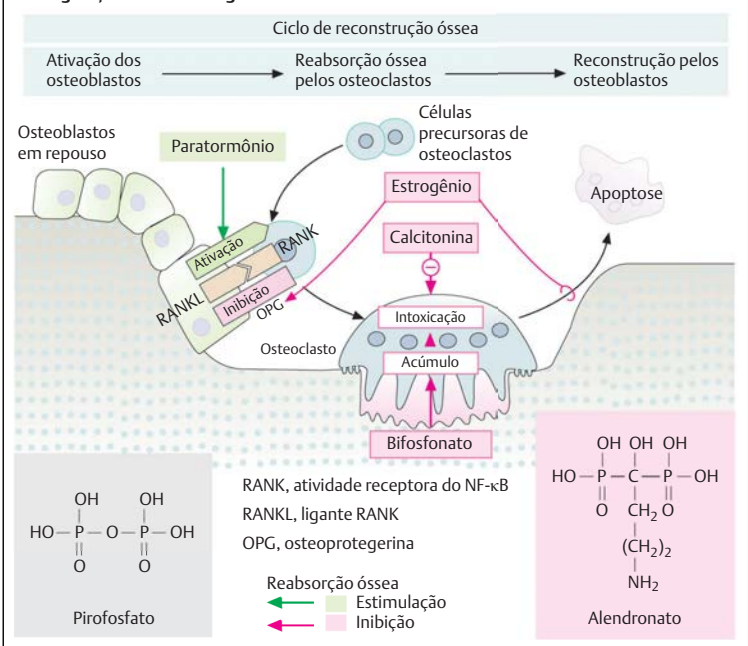


Figura 42.1

Gota e seu tratamento

As purinas são metabolizadas a ácido úrico por meio dos intermediários xantina e hipoxantina. Enquanto os dois intermediários são hidrossolúveis e facilmente excretáveis por via renal, o ácido úrico, que se forma rapidamente, é pouco hidrossolúvel e está na concentração-limite para excreção renal em pessoas com metabolismo normal. Quando ocorre desequilíbrio entre a produção de ácido úrico e sua excreção, resulta a **gota**, sinalizada pelo aumento da concentração sérica de ácido úrico. Nas regiões corporais que oferecem condições desfavoráveis para a solubilidade do ácido úrico (como é o caso do líquido sinovial) e temperatura abaixo do normal, ocorre precipitação de cristais de urato, desencadeando a **crise aguda de gota**. A maior incidência ocorre na articulação do dedão (hálux). Como outros cristais, os cristais de urato são um forte estímulo para os granulócitos neutrofílicos e os macrófagos. Os neutrófilos são atraídos e fagocitam esse material não digerível. Nesse processo, os neutrófilos liberam citocinas pró-inflamatórias. Os macrófagos também fagocitam os cristais, mas lesionando-se e liberando enzimas lisossomais que também promovem inflamação e atacam os tecidos. Como resultado, ocorre uma crise aguda e muito dolorosa de gota.

No **tratamento da gota**, deve-se diferenciar entre: 1) o tratamento do ataque agudo; e 2) a diminuição crônica da hiperuricemia.

A **crise aguda** requer ação imediata para aliviar a dor do paciente. O medicamento clássico (inclusive utilizado por Hipócrates) é a **colchicina**, um alcaloide encontrado no cólquico (*Colchicum autumnale*). Esse fármaco inibe a função dos microtúbulos das células fagocitárias e, assim, sua mobilidade. A fagocitose dos cristais fica impedida e, com isso, é eliminado o processo que gera as dores.

A crise de gota também pode ser interrompida com **anti-inflamatórios não esteroides**, como indometacina ou diclofenaco.

A **diminuição crônica** dos níveis de urato abaixo de 6 mg/100 mL no sangue exige:

(a) **Dieta**: a ingestão de alimentos ricos em purinas deve ser evitada a todo custo. A purina

é encontrada no núcleo das células; portanto, por exemplo, pode-se consumir a quantidade desejada de ovos de galinha (um núcleo por ovo) e produtos lácteos, mas não fígado, timo, etc.

(b) Os **uricostáticos** como o **alopurinol** inibem a xantina-oxidase que catalisa a formação de ácido úrico. O metabolismo das purinas se interrompe nos intermediários xantina e hipoxantina, facilmente excretados por via renal. O alopurinol corrige, portanto, um passo metabólico desfavorável do organismo. Sob ação do alopurinol, a hiperuricemia diminui, e a **concentração sérica de ácido úrico** fixa-se entre **3 e 6 mg/dL**. O alopurinol é administrado por via oral (300 a 800 mg/dia). Além das reações alérgicas infrequentes, ele é bem tolerado e é o fármaco de escolha na profilaxia da gota. As crises que ainda ocorrem no começo do tratamento podem ser evitadas pela administração concomitante de colchicina (1 a 1,5 mg/dia). O **febuxostate** é um inibidor da xantina-oxidase com outra estrutura e serve como fármaco de reserva na intolerância ao alopurinol ou à benzbromarona (ver a seguir).

► **Uricosúricos**. São fármacos como a **probenecida** ou a **benzbromarona** (100 mg/dia) que promovem a excreção renal de ácido úrico. Ambas saturam o sistema de transporte de ácido orgânico nos túbulos renais proximais, tornando-o indisponível para a reabsorção do urato. Quando subdosadas, elas só inibem o sistema secretor de ácido que tem a menor capacidade de transporte. Nesse caso, a eliminação de uratos é inibida, e é possível a crise de gota. Os uricosúricos são contraindicados em pacientes com cálculos de uratos no trato urinário.

► **Uricolíticos**. Os não primatas são capazes de biotransformar, pela enzima urato-oxidase, o ácido úrico em alantoína, a qual tem maior hidrossolubilidade e mais rápida eliminação renal. A **rasburicase**, uma urato-oxidase recombinante, pode ser administrada por infusão em pacientes com neoplasias malignas, nos quais a quimioterapia é capaz de gerar grandes quantidades de ácido úrico.

A. Gota e seu tratamento

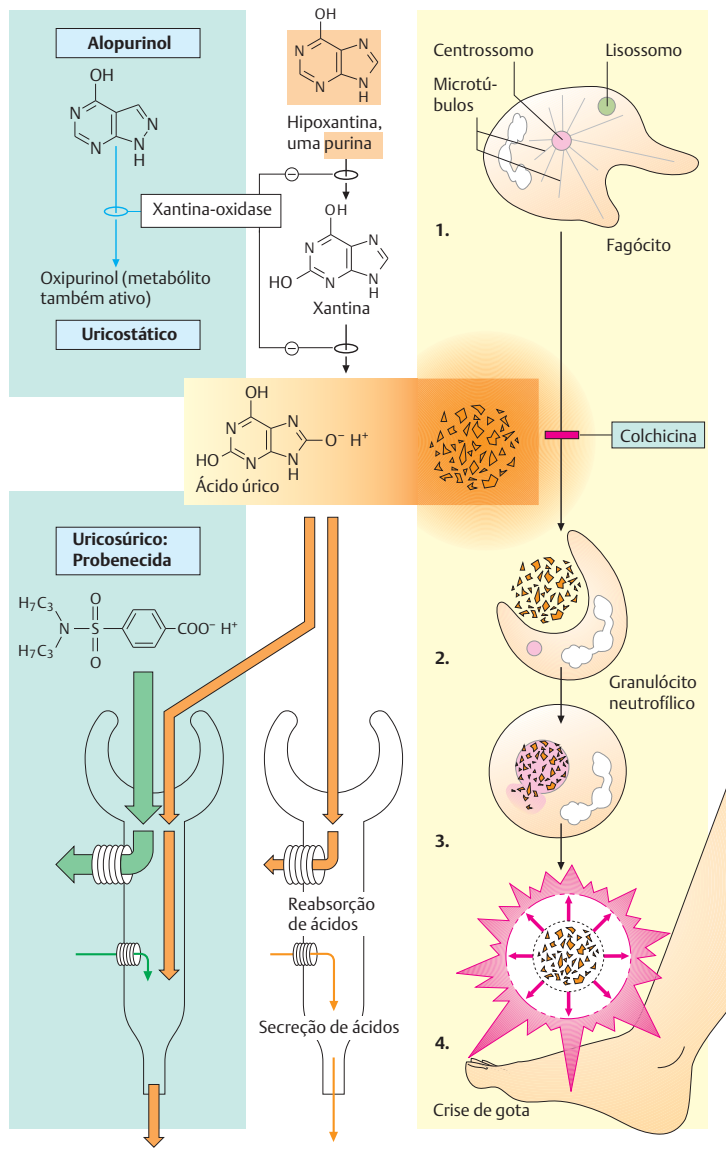


Figura 43.1

Obesidade: causas, consequências e possibilidades terapêuticas

A alimentação excessiva é um problema médico crescente nas sociedades afluentes. Pessoas com sobrepeso correm maior risco de **doenças metabólicas**, como, por exemplo, síndrome metabólica com hipertensão, diabetes melito tipo 2 (p. 260) e **lesões mecânicas** (artrose devido à elevada carga articular). Somam-se, ainda, os **problemas psicossociais** de “ser gordo”.

O índice de massa corporal (IMC) é um critério quantitativo para estimar essa condição (IMC = massa corporal/estatura²). A relação entre o diâmetro abdominal (cintura) e pélvico (bacia) revela que principalmente a gordura intra-abdominal mesenterial determina o risco de complicações metabólicas.

Possíveis intervenções terapêuticas com fármacos ocorrem nos **mecanismos de regulação da alimentação**. Sob um aspecto evolutivo, a natureza provavelmente instituiu a gula no sentido da preservação da vida, de forma que nas “épocas fartas” se formassem reservas energéticas em forma de gordura. A gula tem natureza somática e psicológica.

A sensação de fome inicia no “centro do apetite” do hipotálamo, cuja atividade é regulada por sinais da periferia e do SNC. Os **sinais da periferia** são originados pelo:

- Metabolismo: por exemplo, diminuição da glicemia.
- Estômago: liberação de peptídeos GH-relinas estimulantes do apetite pela mucosa gástrica vazia. Observação: GH-relina também estimula a liberação do hormônio do crescimento (GH-relina = *growth hormone releasing*), mas não é idêntica à somatoliberina hipotalâmica.
- Intestino: liberação de hormônios entéricos moderadores do apetite devido à digestão (p. ex., de peptídeos semelhantes ao glucagon que também aumentam a secreção de insulina, p. 262).
- Tecido adiposo: descarga de substâncias inibidoras do apetite (adipocinas), como, por exemplo, leptina pelo aumento da quantidade de tecido adiposo.

No **SNC**, a NE e a 5-HT exercem um efeito de inibição, e os endocanabinoides, um efeito promotor do apetite. Comer estimula o sistema de recompensa e gera sensação de prazer, resultando em um **potente ímpeto psicológico**. A isso se acrescentam comportamentos condicionados (“aprendizados” inconscientes): situações em ambientes agradáveis vivenciadas com o ato de comer geram vontade de comer, mesmo quando não há nenhuma necessidade somática.

Até o momento, não há nenhuma medida medicamentosa recomendável para emagrecer. Os inibidores do apetite (anorexígenos) como a **sibutramina** são derivados da metanfetamina (p. 112) e inibem a captação da NE e/ou da 5-HT. Estão associados a efeitos adversos cardiovasculares e são considerados obsoletos.

Sabe-se há muito tempo que a substância ativa da maconha e do haxixe, o Δ^9 -tetra-idrocanabinol, além do efeito estimulante, provoca outros efeitos, incluindo o aumento do apetite por meio da estimulação de receptores canabinoides. Sua função fisiológica é o reconhecimento de mediadores endógenos: “endocanabinoides”, como, por exemplo, a anandamida. O **rimonabanto** bloqueia o subtipo de receptor CB-1. O seu uso prolongado diminui a massa corpórea em alguns quilogramas, mas os possíveis efeitos psiquiátricos que acompanham o bloqueio do receptor são problemáticos: medo, depressão, risco de suicídio.

A sibutramina e o rimonabanto foram retirados de comercialização, mas continuam sendo oferecidos na internet.

O **orlistate** inibe a lipase pancreática e, assim, a digestão das gorduras. A gordura alimentar (incluindo as vitaminas lipossolúveis) são excretadas com as fezes. Ocorre flatulência e dificuldade de controlar a continência das “fezes gordurosas” (esteatorreia). Isso força o usuário a evitar alimentos gordurosos. É melhor que a pessoa com sobrepeso reduza sua ingestão de alimentos e gordura por vontade própria do que se submeter a esse tratamento.

Na obesidade grave, medidas cirúrgicas como, por exemplo, redução do tamanho do estômago, apresentam melhores resultados.

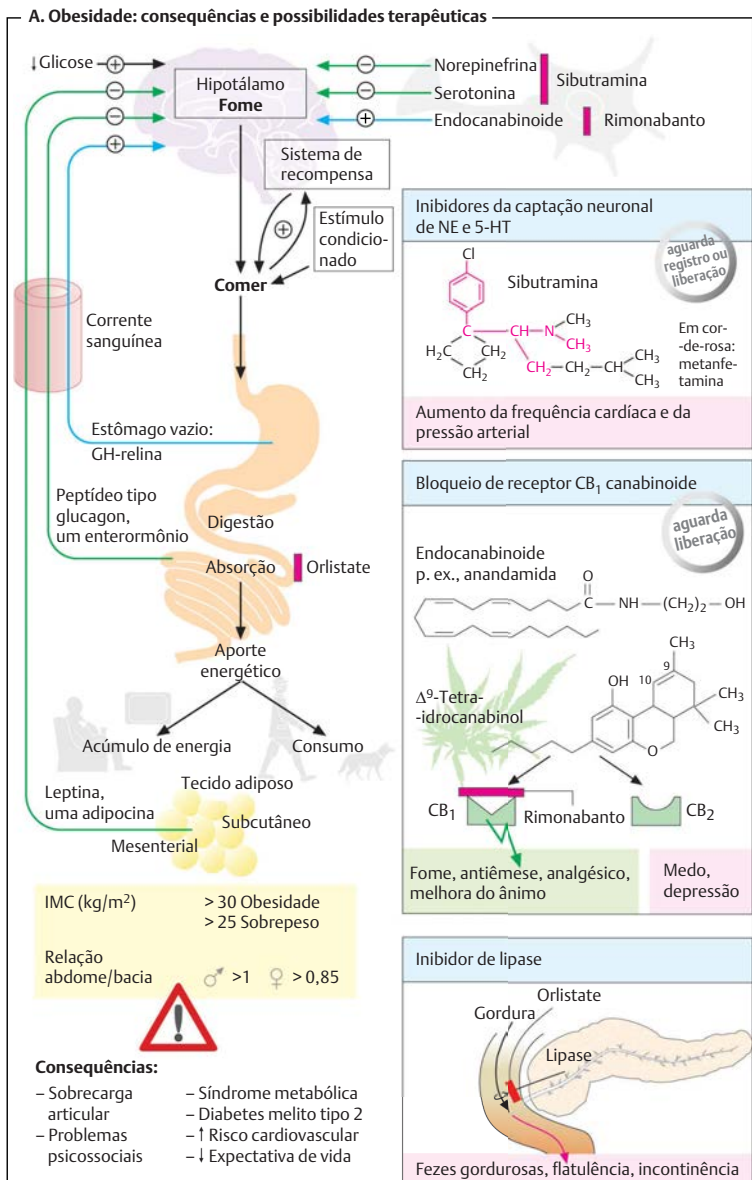


Figura 43.2

Atopia e tratamento antialérgico

Atopia significa uma predisposição genética para reações alérgicas mediadas por IgE. Os quadros clínicos incluem rinoconjuntivite alérgica ("febre do feno"), asma brônquica, dermatite atópica (neurodermatite, eczema atópico) e urticária. O denominador comum é a diferenciação dos linfócitos T auxiliares (TA) para o fenótipo TA_2 . As intervenções terapêuticas procuram interferir nos eventos fisiopatológicos em diferentes níveis (► Fig. 44.1A).

► **1. Imunoterapia específica ("hipossensibilização").** O tratamento com injeções intradérmicas de antígeno devem desviar as células TA na direção oposta à das TA_1 .

► **2. Inativação da IgE.** Pode ser obtida por meio do anticorpo monoclonal **omalizumabe**, que é direcionado contra a porção F_C da IgE e que impede sua ligação aos mastócitos.

► **3. Estabilização dos mastócitos.** O cromoglicato impede a liberação do mediador dos mastócitos. É aplicado *localmente* na conjuntiva ocular, na mucosa nasal, na árvore brônquica (por inalação) e na mucosa intestinal (a absorção é praticamente nula por ingestão oral). Indicações: *profilaxia da febre do feno, asma alérgica e alergias a alimentos*.

► **4. Bloqueio de receptores da histamina.** As reações alérgicas são predominantemente mediadas por receptores H_1 . Os anti-histamínicos H_1 (p. 130) são mais utilizados por via oral. O efeito terapêutico é geralmente decepcionante. Indicações: *rinite alérgica* (febre do feno).

► **5. Bloqueio dos receptores de leucotrienos.** O montelukaste é um antagonista nos receptores de (cisteinil-)leucotrieno. Os leucotrienos provocam intensa broncoconstrição e promovem inflamação alérgica da mucosa brônquica. O montelukaste é utilizado na profilaxia oral da asma brônquica. É eficaz na asma induzida por analgésico (p. 202) e "asma causada por esforço" (comparar com asma brônquica, p. 356).

► 6. Antagonistas funcionais dos mediadores da alergia.

a. Os **α -simpaticomiméticos** como nafazolina, oximetazolina e tetrizolina são aplicados topicamente nas mucosas conjuntival e nasal para produzir vasoconstrição local. Seu uso deve ser de curta duração.

b. A **epinefrina**, administrada por via IV, é o *fármaco mais importante no manejo do choque anafilático*: ela contrai os vasos, reduz a permeabilidade capilar e dilata os brônquios.

c. Os **simpaticomiméticos β_2** como terbutalina, fenoterol e albuterol são empregados na *asma brônquica*; na maioria das vezes, por inalação e, nas emergências, por via parenteral. Mesmo por inalação, quantidades eficazes podem alcançar a circulação sistêmica (efeitos adversos, p. ex., palpitações, tremores, intranquilidade, hipotensão). Por inalação, o salmeterol e o formoterol têm um efeito de até 12 horas. Os miméticos β_2 de longa ação são incluídos no tratamento da asma grave. Administrados à noite, podem prevenir ataques que ocorrem nas primeiras horas da manhã.

d. A **teofilina** pertence às metilxantinas. Seu efeito é atribuído à inibição da fosfodiesterase (aumento do AMPc) e ao antagonismo nos receptores de adenosina. Na *asma brônquica*, a teofilina pode ser administrada por via oral para profilaxia ou por via parenteral para controlar a crise. Uma dosagem excessiva pode causar convulsões tônico-clônicas e arritmias cardíacas (monitorar a concentração no sangue).

e. Os **glicocorticoides** (p. 242) têm uma atividade antialérgica significativa e provavelmente interferem em diferentes etapas da resposta alérgica. Indicações: *febre do feno, asma brônquica* (preferencialmente aplicação local de análogos com alta eliminação pré-sistêmica, p. ex., dipropionato de beclometasona, budesonida, flunisolida, propionato de fluticasona) e *choque anafilático* (IV em dosagens elevadas); possivelmente se produz uma ação não genômica de início imediato.

Asma brônquica

► **Definição.** Dificuldade respiratória episódica recorrente causada por broncoconstrição decorrente da hipersensibilidade dos brônquios.

► **Fisiopatologia.** Em geral, a asma resulta da inflamação alérgica da mucosa brônquica. Assim, os leucotrienos formados durante uma resposta imune mediada por IgE exercem um efeito quimiotático nas células inflamatórias. Com a inflamação, os brônquios tornam-se hipersensíveis a estímulos espasmogênicos. Portanto, além dos antígenos, outros estímulos podem atuar como desencadeadores (► Fig. 44.2A): por exemplo, inibidores da ciclo-oxigenase (p. 202).

Os espasmos dos brônquios tendem a seguir um ritmo circadiano e, em geral, mais pronunciado nas primeiras horas da manhã.

► **Procedimentos terapêuticos.** O objetivo do tratamento (► Fig. 44.2B) é evitar as crises e permitir as atividades profissionais e de lazer. Evitar as causas é uma medida profilática importante, mas nem sempre factível. Por isso, a profilaxia medicamentosa tem um papel importante. Procura-se um “controle” da doença no sentido de que as crises não ocorram ou sejam raras e a função pulmonar seja normal.

Fármacos que inibem os mecanismos inflamatórios alérgicos ou diminuem a reatividade brônquica combatem os patógenos cruciais. Os broncodilatadores atuam sintomaticamente (conforme ► Fig. 44.2A).

Frequentemente, o paciente não percebe o sintoma subjetivo do agravamento da função pulmonar, sendo recomendável, portanto, que ele meça a força respiratória máxima com um aparelho “fluxo-pico” (*peak-flow*) preferencialmente pela manhã.

Com exceção do último degrau, é possível o tratamento com uso inalatório dos fármacos com poucos efeitos adversos. Uma fração considerável da dose aplicada sempre vai alcançar o trato gastrointestinal, mas a maioria dos fármacos utilizados (glicocorticoides e simpaticomiméticos β_2) apresenta uma escassa biodisponibilidade devido à acentuada eliminação pré-sistêmica.

O **esquema de degraus** (► Fig. 44.2B) oferece uma orientação sobre as possibilidades de intensificação do tratamento em graus crescentes da gravidade da doença. Os fármacos apresentados são os preferenciais para o tratamento de adultos.

1º Degrau. A medicação de primeira escolha para a crise aguda de asma compreende os

simpaticomiméticos β_2 de ação rápida aplicados por inalação, como o salbutamol ou o fenoterol. Suas ações começam em minutos após a inalação e duram de 4 a 6 horas.

2º Degrau. Se os miméticos β_2 precisam ser utilizados mais de duas vezes por semana, deve ser acrescentado um glicocorticoide inalável para inibir a inflamação.

O uso inalatório do glicocorticoide deve ser regular, e a melhora só ocorre após várias semanas. O “medo da cortisona” não se justifica com o uso inalatório adequado de glicocorticoide com eliminação pré-sistêmica elevada (efeitos adversos locais possíveis: candidíase orofaríngea e disfonia). O risco de candidíase pode ser minimizado com administração antes do desjejum ou do jantar. Quanto menos frequente é o uso de miméticos β_2 por via inalatória, aplicados apenas conforme necessário, melhor é o resultado do tratamento inibidor de inflamações.

3º Degrau. Nesta etapa, é acrescentado um broncodilatador de longa ação. Dá-se preferência ao uso local de *mimético β_2 inalatório de longa ação*, como, por exemplo, salmeterol ou formoterol (p. 354).

4º Degrau. Aumento adicional da dosagem de glicocorticoide inalável.

5º Degrau. A intensidade do tratamento é aumentada ainda mais, seja pela administração de glicocorticoide por via sistêmica ou pela administração de omalizumabe, um anticorpo contra IgE (p. 354).

Outros profiláticos. O antileucotrieno montelukaste (p. 354) atua como inibidor de inflamações. É administrado por via oral. Pode ser utilizado como uma alternativa ou como complemento para o corticosteroide.

O *estabilizador de mastócitos cromoglicato* também atua como inibidor de inflamações, podendo ser útil em formas leves da doença. O cromoglicato é administrado por inalação e é bem tolerado (tem escassa biodisponibilidade a partir do trato gastrointestinal devido à alta polaridade: dois grupos carboxila).

A *teofilina* tem ações broncodilatadoras e certa ação anti-inflamatória; contudo, deve ser administrada por via sistêmica e tem índice terapêutico escasso (p. ex., estimulação cardíaca e do SNC): deve ser considerada obsoleta.

Medidas contra crises asmáticas graves:

- Agonista β_2 inalatório em dosagem elevada e intervalos curtos;
- Glicocorticoide por via oral em dosagem elevada;
- Fornecimento de oxigênio.

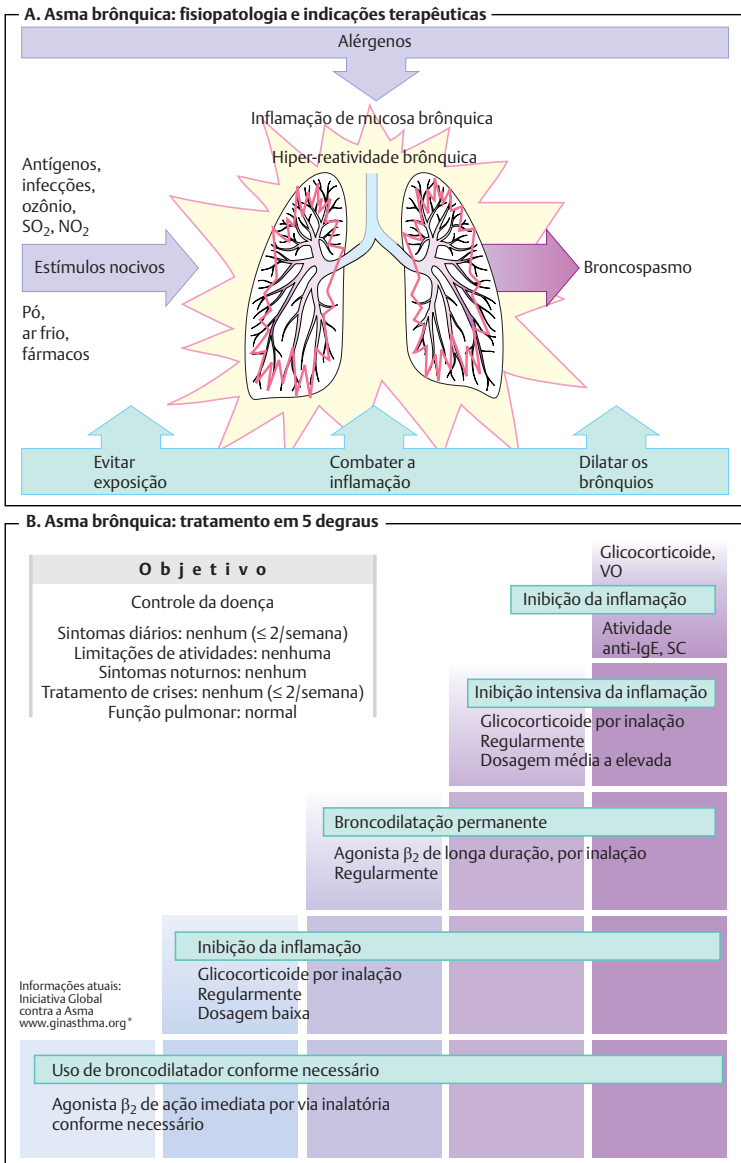


Figura 44.2

*N. de R.T. No Brasil, existe um site <http://www.ginanobrasil.org.br/>, para obter informações.

Doença pulmonar obstrutiva crônica

► **Definição.** A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma reação inflamatória anormal das vias aéreas em resposta a gases e partículas prejudiciais. A DPOC caracteriza-se por uma diminuição prolongada e crescente do fluxo respiratório que não consegue ser completamente neutralizada pelos simpaticomiméticos β_2 .

► **Fisiopatologia.** O fumo é a principal causa da DPOC nas sociedades afluentes. Essa causa, em princípio, é facilmente eliminável, ao contrário da fumaça de fogões das casas de um único cômodo das populações pobres em países do terceiro mundo.

Uma irritação persistente com gases ou partículas causa, em princípio, em todos os expostos uma reação inflamatória crônica das vias aéreas. Os critérios da *bronquite crônica* são apresentados na ► Figura 44.3A.

A DPOC, ao contrário, é a manifestação de uma inflamação exagerada, despropositada e atribuída a uma *predisposição genética* do paciente. Assim, é compreensível que, entre os fumantes crônicos, somente uma parcela (15 a 20%) desenvolva a DPOC. Um exemplo da relação demonstrada entre a predisposição à DPOC e a disposição genética é a raríssima falta congênita de antitripsina α_1 , um inibidor endógeno de protease. Contudo, a antitripsina α_1 pode ser substituída.

A reação inflamatória anormal cursa com alterações estruturais (► Fig. 44.3A). O *enfisema pulmonar* (pulmão “bolhoso” com cavidades grandes e cheias de ar) contribui parcialmente para o distúrbio expiratório. A degradação das paredes dos pequenos alvéolos (septos alveolares) fundindo-se em grandes cavidades é um fator adicional. Os capilares situados nos septos também se deterioram, aumentando a resistência ao fluxo pulmonar. Além disso, ocorre o reflexo de Euler-Liljestrand, uma constrição das arteríolas nos segmentos pulmonares malventilados. Com o tempo, a sobrecarga crônica do coração direito leva à sua insuficiência (*cor pulmonale*).

Surgem algumas *manifestações extrapulmonares* com a evolução da doença, como, por exemplo, emagrecimento (até caquexia), atrofia dos músculos esqueléticos, osteoporose e depressão, que podem ser interpretados como inflamação sistêmica causada, provavelmente, por mediadores inflamatórios levados para fora do pulmão.

Temem-se as piores drásticas de ocorrência *súbita de falta de ar* (as exacerbações).

As *causas de morte* típicas dos pacientes com DPOC são a insuficiência respiratória, a insuficiência cardíaca direita e o carcinoma brônquico.

► **Tratamento.** Como a DPOC se baseia em grande parte na alteração morfológica lenta e irreversível do pulmão e das pequenas vias respiratórias, é compreensível que a doença apenas se manifeste após anos de uma “carreira de fumante” em pacientes de meia-idade e que os sintomas piores continuamente se o hábito de fumar permanecer.

Impedir o desenvolvimento fisiopatológico fatal só é possível por meio de profilaxia de exposição: parar de fumar!

Vacinações contra a gripe e pneumococos protegem das respectivas infecções das vias aéreas com suas exacerbações agravantes.

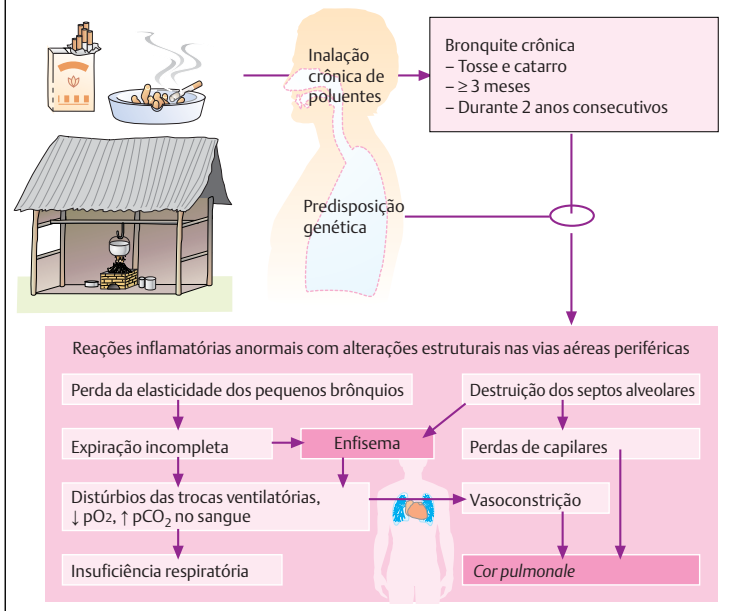
São empregados, conforme o grau da doença, os medicamentos apresentados na ► Figura 44.3B:

- **Broncodiladores inalatórios**, de ação breve ou longa (uma vez ao dia):
 - Antagonistas de receptores muscarínicos, como, por exemplo, ipratrópio ou tiotrópio (p. 124);
 - Simpaticomiméticos β_2 , como, por exemplo, fenoterol e indacaterol (p. 106).
- Ambos podem ser associados. Dependendo do grau das alterações estruturais, os broncodiladores podem proporcionar um certo alívio (diferente, contudo, do da asma brônquica), mas nunca a normalização do fluxo respiratório.
- Como *inibidores da reação inflamatória*, são úteis:
 - Glicocorticoides inalatórios (p. 304), particularmente com o objetivo de inibir exacerbações; diante de exacerbação instalada, glicocorticoides em dosagens elevadas;
 - Em certos casos, *roflumilaste*, um inibidor de fosfodiesterase-4 administrado por via oral.

O tratamento medicamentoso deve ser acompanhado de medidas de reabilitação para melhorar a força corporal.

Intervenções cirúrgicas, como, por exemplo, a retirada de partes do pulmão, bolhoso ou até mesmo um transplante de pulmão, podem ser necessárias.

O último recurso diante do sufocamento é *administração de oxigênio*.

A. DPOC: fisiopatologia**B. DPOC: tratamento medicamentoso conforme gravidade do quadro**

Risco de agravamento agudo

- Achados de respirometria
- Frequência das exacerbações na anamnese

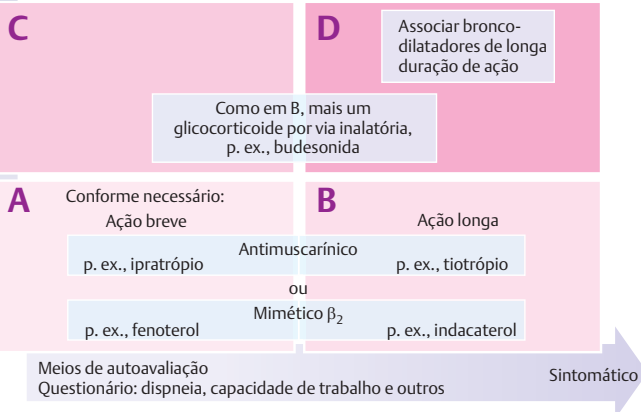
Informações atuais:
www.goldcopd.org*

Figura 44.3

*N. de R.T. Há também o site <http://www.golddpo.com.br/>.

Artrite reumatoide e seu tratamento

A **artrite reumatoide**, ou **poliartrose crônica** (► Fig. 44.4A), é uma doença articular inflamatória progressiva que ataca intermitentemente cada vez mais articulações, em especial nos dedos e artelhos. A provável causa da artrite reumatoide é uma reação autoagressiva que pode ser promovida ou iniciada por várias condições. Um estímulo nocivo inicial provoca **inflamação das membranas sinoviais**, que, por sua vez, leva à liberação de antígenos por meio dos quais o processo inflamatório é mantido.

O antígeno é captado pelas células sinoviais apresentadoras de antígeno; linfócitos, incluindo células T auxiliares (p. 304), são ativados e proliferam-se. No processo de interação entre os linfócitos e os macrófagos, aumenta a intensidade da inflamação. Mensageiros pró-inflamatórios são liberados pelos macrófagos – entre eles são importantes a IL-1 e o fator de necrose tumoral (TNF- α). O TNF- α pode evocar uma multiplicidade de ações pró-inflamatórias (► Fig. 44.4B) que beneficiam as defesas contra patógenos infecciosos, mas são prejudiciais na artrite reumatoide. As citocinas estimulam a expressão do gene da COX-2, e são produzidas prostaglandinas promotoras de inflamação. A reação inflamatória aumenta a atividade dos linfócitos e macrófagos, iniciando um círculo vicioso. Os fibroblastos sinoviais proliferam e liberam enzimas destrutivas, e o tecido inflamatório conjuntivo característico (pânus) desenvolve-se e invade destrutivamente a cartilagem articular e o osso subjacente. Por fim, ocorre formação de escara de tecido conectivo e depois rigidez articular (ancilose). Também é possível que doenças extra-articulares se sobreponham. O processo está associado a dor intensa e restrição de mobilidade.

► **Tratamento farmacológico.** Os sintomas inflamatórios podem ser rapidamente aliviados com inibidores da síntese de prostaglandinas (p. 202), como, por exemplo, inibidores não seletivos da COX ou inibidores da COX-2, e com

glicocorticoides. Os dois grupos de fármacos podem, no uso crônico, causar efeitos adversos significativos. Nenhum dos grupos consegue, entretanto, interromper a progressiva destruição das articulações.

Como **tratamento básico**, são utilizados fármacos capazes de diminuir a necessidade de AINEs e glicocorticoides e retardar a progressão da doença. Seu uso precoce é recomendado. O efeito só se estabelece depois de várias semanas de tratamento. A proliferação dos linfócitos é reduzida pelo metotrexato (p. 298) e pela **leflunomida**, que reduzem a disponibilidade de nucleotídeos pirimidínicos nos linfócitos (pela inibição da di-hidro-orotato-desidrogenase). Para abatacepte e ciclosporina A, ver página 304. Do grupo dos imunossuppressores, são utilizados a **azatioprina** e a **ciclofosfamida**. O acúmulo intralisossomal e o bloqueio da função fagocitária podem estar envolvidos no mecanismo da **cloroquina** e da hidroxicloroquina, bem como dos compostos de ouro (IM: **auriotomato**; VO: auranoquina, menos eficaz). Os anticorpos **infiximabe**, **adalimumabe**, **certolizumabe** e **golimumabe**, bem como a proteína de fusão **etanercepte**, prendem as moléculas do TNF- α , impedindo-o de interagir com os receptores de membrana das células-alvo. A **anacina** é um análogo recombinante do antagonista endógeno da IL-1. O **tocilizumabe** inativa a IL-6. O mecanismo de ação da D-penicilamina e da sulfassalazina é desconhecido. Os fármacos mencionados têm um considerável potencial para efeitos adversos. A **sulfassalazina** e o **metotrexato** exibem relação risco-benefício relativamente favorável. É possível uma associação dos fármacos do tratamento básico.

A **remoção cirúrgica** ou **por irradiação** (injeção intra-articular de radioisótopos) da membrana sinovial inflamada (**sinovectomia**) frequentemente propicia um alívio mais longo ao paciente. Sempre que possível, prefere-se essa conduta, pois todas as medidas farmacoterapêuticas têm efeitos adversos significativos.

A. Artrite reumatoide

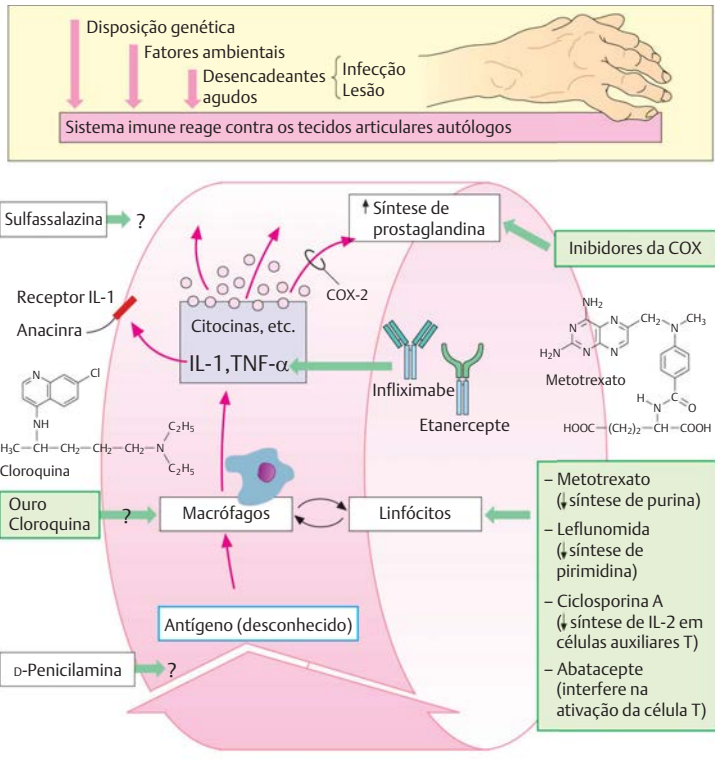
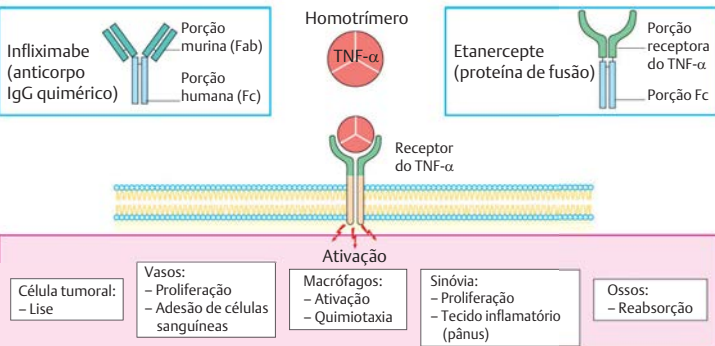
B. Fator de necrose tumoral α e substâncias inibidoras

Figura 44.4

Doenças inflamatórias intestinais crônicas

A **doença de Crohn** ("ileíte terminal") e a **colite ulcerosa** são doenças intestinais crônicas espasmódicas que cursam com diarreia, afetam acentuadamente o bem-estar do paciente e podem levar a graves complicações. Atualmente, sabe-se que essas doenças são a expressão do mau funcionamento da função de defesa da mucosa intestinal contra bactérias intestinais. É provável que haja uma predisposição genética.

Há cerca de 15 mil a 30 mil tipos distintos de microrganismos no intestino humano. Por um lado, existe uma relação simbiótica: o organismo hospedeiro oferece um ambiente para a vida bacteriana, a flora intestinal fisiológica o protege contra a proliferação de microrganismos patogênicos e disponibiliza determinados nutrientes. Por outro lado, os microrganismos são agressivos e devem ser impedidos de penetrar na parede intestinal por meio da **barreira mucosa**.

Bem externamente está a camada mucosa, onde são secretadas *defensinas* (imunidade natural) e *anticorpos IgA* (defesa imunológica específica adquirida). As células epiteliais intestinais unem-se sem frestas pelas "junções estreitadas". Antígenos bacterianos (p. ex., a flagelina dos flagelos bacterianos) são reconhecidos pelas células epiteliais intestinais por meio dos *receptores tipo "toll"* (TLRs, imunidade natural). Os antígenos que alcançam o citosol (p. ex., o muramildipeptídeo da parede bacteriana) podem ser neutralizados pelos *receptores tipo NOD* (NLRs, imunidade natural). As células intestinais defendem-se aumentando a produção de defensinas e secretando quimiocinas, buscando o auxílio dos neutrófilos. O sistema imune, do outro lado da barreira mucosa, sonda a situação preventivamente: *células dendríticas* pertencentes à série dos macrófagos captam antígenos com o auxílio dos seus prolongamentos para o lúmen, e *células M* inseridas no epitélio transportam bactérias para os macrófagos situados abaixo. O antígeno coletado é apresentado ao tecido linfático, o que ativa a

imunidade adquirida na forma de linfócitos T auxiliares e células B. Porém, se uma reação imune se torna muito intensa, mensageiros inflamatórios, como o *fator de necrose tumoral α* (TNF- α), podem afetar as células epiteliais, diminuindo a impermeabilidade das junções estreitadas e permitindo que o líquido extracelular passe para o lúmen intestinal, o que resulta em **diarreia**.

Até o momento, não está claro como a reação inflamatória e a doença inflamatória intestinal crônica se relacionam. Patogenicamente, estão envolvidos: flora intestinal desfavorável, barreira epitelial alterada e sistema imune hiper-reativo. Entre os quadros clínicos da *doença de Crohn* e da *colite ulcerosa* há tantas diferenças que é improvável uma gênese comum.

As providências terapêuticas, entretanto, são semelhantes. O modo de ação da **mesalazina** (i.e., a porção ativa da sulfassalazina, p. 272) não está esclarecido. As bactérias probióticas como a *E. coli Nissle* ajudam a evitar recidivas na colite ulcerosa. Os **antibacterianos** como metronidazol (p. 274), que atua bem contra anaeróbios, podem ser incluídos nos casos graves. Além desses, podem ser utilizados diferentes imunossuppressores. Os **glicocorticoides** como a budesonida (p. 244) podem ser considerados como um tratamento local, pois alcançam altas concentrações na mucosa por meio da via oral ou por enema, mas, devido à eliminação pré-sistêmica, têm pouco efeito sistêmico. Os **imunossuppressores** como a *azatioprina* e o metotrexato (p. 298) são administrados sistemicamente. Isso também vale para o inativador de TNF- α , inflixumabe (p. 360), e o inibidor da migração de leucócitos, **natalizumabe** (p. 364), licenciado nos Estados Unidos para o tratamento da doença de Crohn e, no Brasil, utilizado para o tratamento da esclerose múltipla. Complementam o tratamento da doença de Crohn o *tratamento de substituição* (vitaminas lipossolúveis e cianocobalamina – vitamina B₁₂) e a colestiramina (p. 172) contra a diarreia decorrente da reabsorção insuficiente dos sais biliares no íleo, bem como *medidas dietéticas*.

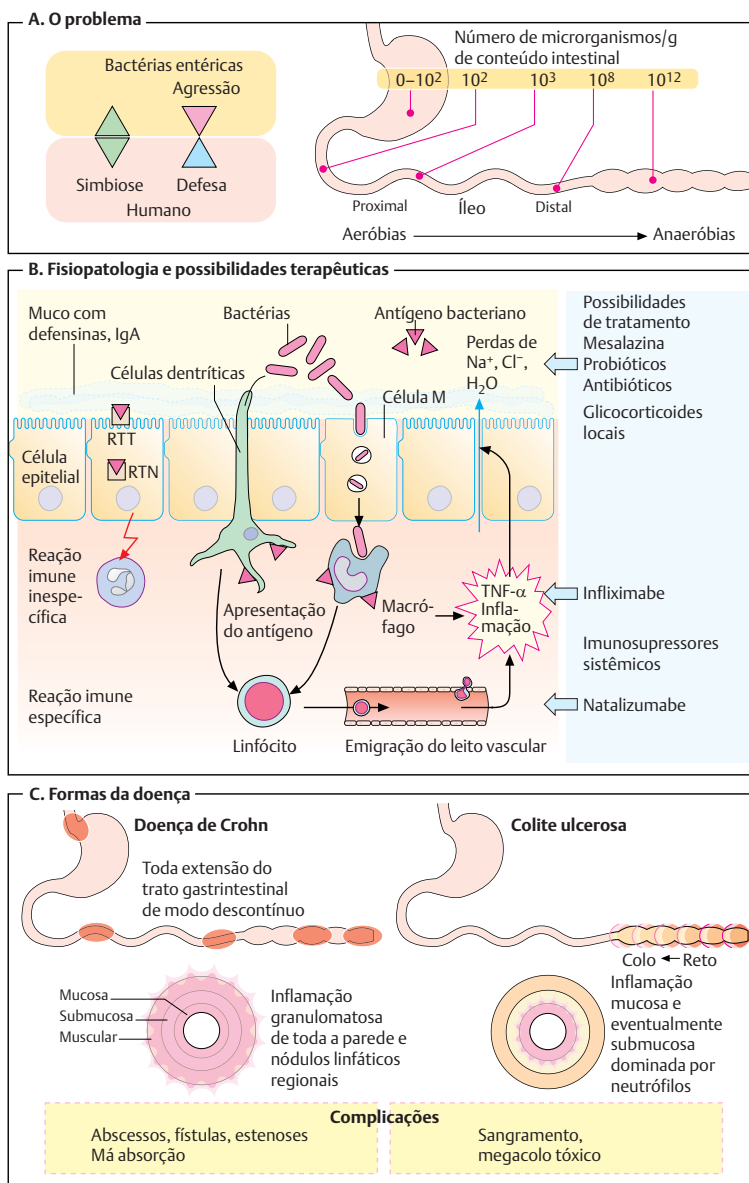


Figura 44.5

Esclerose múltipla

► **Fisiopatologia.** Os linfócitos auxiliares T, por focalização enganosa, atacam de modo autoimune os oligodendrócitos do cérebro e da medula. Em consequência da lesão à bainha de mielina, os axônios atingidos deixam de funcionar ou até morrerem. A sintomatologia clínica depende da localização das lesões. A inflamação pode diminuir, ocorrem processos de reparação e podem se formar oligodendrócitos de substituição, resultando em uma cicatriz glial. Os sintomas podem diminuir (melhorar) pela forma remittente, mas podem, com o passar dos anos, avançar para uma forma de progressão crônica.

► **Tratamento.** No **curso agudo**, são administrados corticoides por via IV em dosagens muito elevadas durante 3 a 5 dias. Os glicocorticoides (p. 242) têm uma ampla e intensa ação inibidora na inflamação, sendo bem tolerados nos tratamentos curtos.

Para **prevenção das crises** (► Fig. 44.6A), serve o tratamento contínuo, distinguindo-se:

- O “**tratamento básico**”: acetato de glatirâmer, interferon- β (IFN- β), azatioprina; e
- O “**tratamento escalado**”, quando o tratamento básico não adianta: natalizumabe, mitoxantrona, fingolimode.

Na ► Figura 44.6A, os fármacos são relacionados com a fisiopatologia.

► **Inibição da ativação dos linfócitos.** Por razões até o momento desconhecidas, os linfócitos, em particular os auxiliares T, podem ser ativados na periferia contra componentes da bainha de mielina do SNC. O acetato de glatirâmer é constituído de peptídeos sintéticos de diversos comprimentos, cuja sequência habitual é composta pelos aminoácidos ácido glutâmico, lisina, alanina e tirosina polimerizados.* O glatirâmer simula a proteína mielina básica dos oligodendrócitos. Aparentemente, isso lhe permite ser uma “molécula de troca” que bloqueia os receptores da proteína mielina nos linfócitos e, assim, inibe sua ativação. Além disso, parece estimular a atividade de células T auxiliares reguladoras freadoras.

► **Inibição da multiplicação de linfócitos.** A proliferação de linfócitos é a base de uma resposta imune adquirida. Ela é inibida pela *mitoxantrona*, um antibiótico citostático (p. 298)

que se intercala no DNA com a ação inibidora adicional sobre a topoisomerase da *azatioprina* (p. 360), que é precursora de um antimetabólito citostático, e a *teriflunomida*, o metabólito ativo da *leflunomida* (p. 360).

► **Inibição da liberação de linfócitos na circulação.** O *fingolimode* tem um mecanismo de ação incomum no receptor esfingosina-1-fosfato (S 1P), um receptor acoplado à proteína G (GPCR). Normalmente, ele intermedeia a liberação de linfócitos do tecido linfático. O *fingolimode* é ativado a um agonista S 1P por fosforilação. Nessa forma, ele induz um mecanismo fisiológico de proteção das células contra uma ativação exagerada: os receptores são recolhidos para o interior da célula. Dessa forma, o fato de *fingolimode* inativa o receptor.

► **Inibição da passagem de linfócitos para o SNC.** O *natalizumabe* é um anticorpo humanizado contra a subunidade $\alpha 4$ da integrina. A passagem dos leucócitos do sangue para o tecido compreende várias etapas. *Marginação*: uma vasodilatação inflamatória diminui a velocidade do fluxo de sangue, e os linfócitos chegam na proximidade do endotélio. *Adesão*: estabelecem-se pontos de ligação entre os leucócitos e o endotélio. *Selectina e ligantes de selectina* estabelecem contato entre si: freiam o rolamento dos leucócitos sobre o endotélio. Em seguida, *integrinas* leucocitárias estabelecem pontes estáveis com proteínas de adesão endoteliais (ICAM, do inglês *intercellular adhesion molecule* [molécula de adesão intercelular]; VCAM, do inglês *vascular cell adhesion molecule* [molécula de adesão de célula vascular]). Essa etapa é inibida pelo *natalizumabe*, e, assim, o leucócito não pode emigrar.

Um efeito adverso raro, mas grave, é a leucoencefalopatia multifocal progressiva, que resulta da desinibição do vírus JC (iniciais do paciente do qual o vírus foi isolado pela primeira vez). É muito difundido, mas normalmente é mantido sob controle pelo sistema imune. O *natalizumabe* não deve ser utilizado com outros fármacos imunossupressores apenas como monoterapia.

Pouco se sabe sobre o mecanismo do eficaz imunomodulador **interferon- β** .

Isso também vale para o **dimetil fumarato** administrado por via oral, que possivelmente atua por meio de GPCR do tipo dos receptores de ácido hidroxycarbônico.

Contra as *consequências das lesões axonais* (espasticidade, dores, distúrbios de esvaziamento vesical e outros), adotam-se **medidas sintomáticas**.

*N. de R.T. A denominação *glatirâmer* é formada pelas letras iniciais dos aminoácidos e da sílaba “mer”, assinalados em negrito.

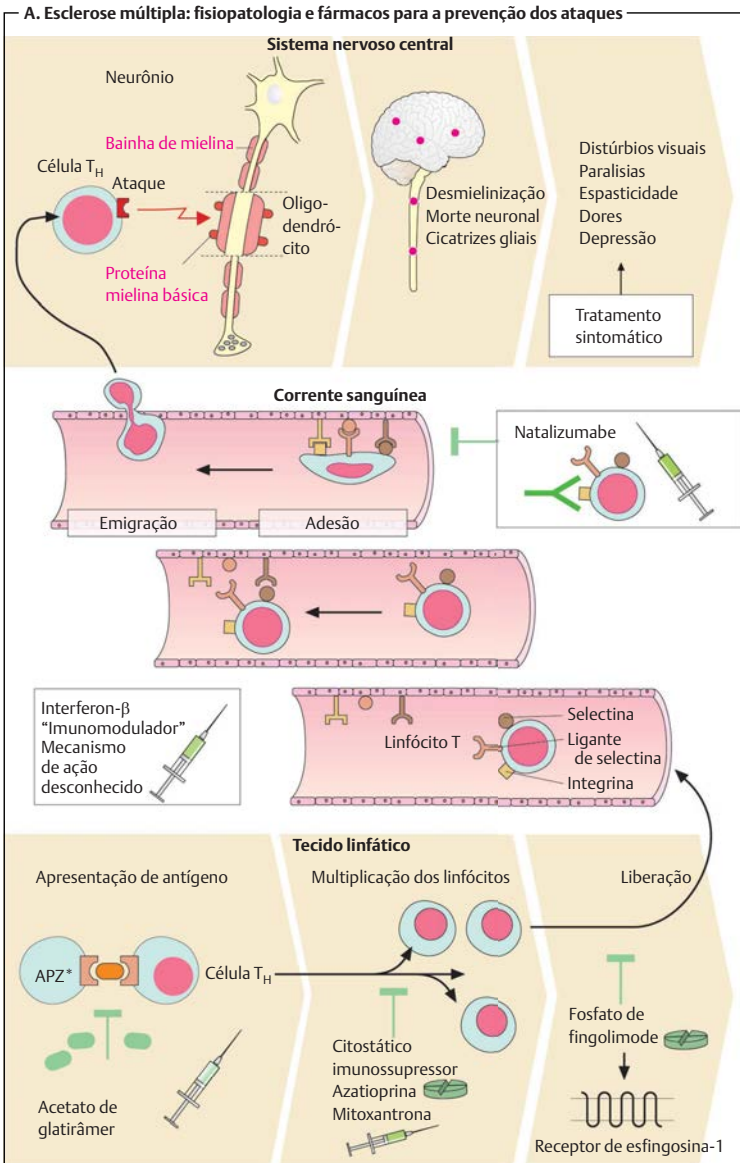


Figura 44.6

*N. de R.T. APZ = célula apresentadora de antígeno (em alemão).

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Referências

- [1] **Aktories**, K., Förstermann, U., Hofmann, F., Starke, K. (2013), Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 11. Aufl., Urban & Fischer, München.
- [2] **Arzneimittelkommission** der Deutschen Ärzteschaft (2009), Arzneiverordnungen, 22. Aufl., Medizinische Medien Informations GmbH, Neu-Isenburg.
- [3] **Brunton**, L. L., Chabner, B.A., Knollman, B. (2011), Goodman Gilman – The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed., McGraw-Hill, New York.
- [4] **Derendorf**, H., Gramatte, T., Schäfer, H. G., Staab, A. (2011), Pharmakokinetik kompakt. Grundlagen und Praxisrelevanz, 3. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- [5] **Eckstein**, N. (2013), Arzneimittel-Entwicklung und Zulassung, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.
- [6] **Freissmuth**, M., Böhm, S., Offermanns, S. (2012), Pharmakologie und Toxikologie, Springer, Berlin.
- [7] **Lemmer**, B., Brune, K. (2010), Klinische Pharmakologie, 14. Aufl., Springer, Berlin.
- [8] **Lüllmann**, H., Mohr, K., Hein, L. (2010), Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 17. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart.
- [9] **Mutschler**, E., Geisslinger, G., Kroemeer, H. K., Menzel, S., Ruth, P. (2012), Arzneimittelwirkungen, 10. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- [10] **Rang**, H. R., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J. (2011), Pharmacology, 7th ed., Churchill-Livingstone, Edinburgh.
- [11] **Schwabe**, U., Paffrath, D. (2014), Arzneiverordnungs-Report 2014, 16. Aufl., Springer, Heidelberg.

Fontes das figuras

p. 295A de: Lang, W., Löscher, T.: Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 3. Auflage, Stuttgart: Thieme; 1999.

p. 295B de: Lang, W., Löscher, T.: Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 3. Auflage, Stuttgart: Thieme; 1999.

p. 295C de: Hof, H., Dörries, R.: Medizinische Mikrobiologie. 5. Auflage, Stuttgart: Thieme; 2014.

p. 295D de: Kayser, F., Bienz, K. A., Eckert, J., Zinkernagel, R. M.: Medizinische Mikrobiologie. 10. Auflage, Stuttgart: Thieme; 2001.

p. 323C de: Murken, J., Clevett: Humangenetik. 8. Auflage, Stuttgart: Thieme, 2011.

As duas fotos na página 93 foram disponibilizadas gentilmente pelo Prof. Dr. Enno Christophers (ex-diretor da Clínica Universitária de Dermatologia, Venereologia e Alergologia, Kiel, Alemanha).

Glossário

Absorção

passagem de um fármaco de uma superfície externa ou interna para o tecido subjacente; em consequência da eliminação pré-sistêmica, a quantidade de fármaco absorvida pode ser maior do que a disponível sistemicamente.

Acumulação

aumento gradual da concentração de um fármaco no organismo devido ao aporte regular e constante, quando o intervalo entre as aplicações é menor do que o necessário para excretar a quantidade equivalente. O acúmulo progride até alcançar o equilíbrio de acumulação.

Aderência (compliance)

responsabilidade de um paciente obedecer à orientação médica, também denominada lealdade ao tratamento.

Aerossol

forma farmacêutica de pequenas partículas sólidas ou líquidas em suspensão em um gás.

Afinidade

tendência de uma substância se ligar em um local (p. ex., proteína receptora, albumina); expressa como a recíproca da concentração de uma substância para a ligação semimáxima; *comparar com* valor de K_D .

Agonista

substância com afinidade para um receptor e com atividade intrínseca para sua estimulação.

Agonista parcial

agonista cuja atividade intrínseca é menor do que a máxima possível de um agonista total. Também pode atuar como antagonista parcial.

Agonista inverso

substância com afinidade para um receptor e capaz de diminuir uma eventual atividade espontânea basal, ou seja, exibe uma atividade intrínseca contrária (negativa) ao agonista.

Alcaloide

substância básica presente em plantas.

Anfílico

propriedade de solubilidade de uma substância, caracterizada pela vizinhança estrutural de uma parte molecular hidrofílica e uma parte lipofílica, de tal forma que a substância não é nem bem hidrossolúvel nem bem lipossolúvel, mas se localiza no limite entre os meios polar e apolar.

Antagonismo alostérico

inibição da ligação e/ou do efeito de um agonista no seu local de ligação principal em consequência da ligação de um fármaco em um local de ligação alostérico.

Antagonismo competitivo

inibição da ligação e do efeito de agonista por meio de um antagonista que concorre com o agonista pelo mesmo local receptor; o efeito

máximo do agonista pode ser alcançado novamente pelo aumento apropriado da sua concentração.

Antagonismo funcional

inibição do efeito de uma interação agonista-receptor pela evocação de uma reação biológica oposta decorrente de um outro receptor.

Antagonismo não competitivo

inibição da ligação e do efeito de um agonista por meio de um antagonista cujo efeito inibidor não consegue ser compensado pelo aumento da concentração do agonista, por exemplo, devido à ocupação irreversível do receptor pelo antagonista.

Antagonista

fármaco com afinidade por um receptor e que atua contra o efeito de um agonista (antiagonista).

Antagonista neutro

antagonista que não interfere na atividade basal espontânea da proteína receptora ao se ligar no seu receptor, ou seja, que não tem atividade intrínseca (positiva ou negativa).

Antagonista parcial

antagonista que possui atividade intrínseca parcial (submáxima), de forma que reduz o efeito do agonista total e o substitui por seu menor efeito próprio. Em princípio, o antagonista parcial é sinônimo de agonista parcial.

Antídoto

fármaco ou substância utilizada para neutralizar outra.

Aplicação

administração de um medicamento: oral, retal, inalatório, transdermal, intravenoso, etc.

Atividade intrínseca

propriedade de um ligante de desencadear uma estimulação do receptor.

Barreira hematoencefálica

resistência à passagem de substâncias representada pelos vasos sanguíneos do SNC devido à ausência de poros e frestas entre suas células endoteliais e à presença de "bombas de medicamentos" orientadas para o lado do sangue.

BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)

Instituto Federal de Medicamentos e Produtos Médicos da Alemanha, que, entre outras incumbências, é responsável pelo registro de novos medicamentos e pela vigilância dos medicamentos existentes no mercado.*

* N. de R.T. No Brasil, essa atribuição é da Anvisa, Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

Biodisponibilidade

quantidade de um fármaco disponível no plasma (ou no local de ação); após administração oral, mensurado como quociente das superfícies sob as curvas concentração plasmática/tempo por administração oral e por via IV.

Bioequivalência

existe bioequivalência entre um medicamento similar e o medicamento original quando a biodisponibilidade do fármaco do produto similar corresponde, em quantidade e tempo, à liberação do fármaco do produto original.

Biotransformação

são as reações químicas ("metabolização") de um fármaco no organismo.

Canal iônico ativado por ligante

canal iônico proteico cuja ativação ocorre por meio de uma substância ou fármaco.

Canal iônico ativado por voltagem

canal iônico proteico cuja ativação ocorre por alteração do potencial de membrana.

Cápsula

revestimento (elástico) que envolve o fármaco.

Ciclo entero-hepático

circulação de um fármaco entre o intestino e o fígado, quando, após absorção no intestino, é eliminado pelo fígado e retorna ao intestino com a bile, reiniciando o ciclo.

Cinética dose-linear

a velocidade de biotransformação farmacocinética (quantidade por unidade de tempo) proporcional à concentração do fármaco, como, por exemplo, a filtração glomerular não saturável e a metabolização enzimática na porção inicial praticamente linear da curva de Michaelis-Menten; consequência: em geral, as variáveis farmacocinéticas do fármaco, como meia-vida e constante de depuração, são independentes da dose.

Comprimido tipo matriz

forma farmacêutica de uso oral que contém o fármaco em uma estrutura concebida para retardar sua liberação.

Curva dose-efeito

representação gráfica da dependência quantitativa do efeito em relação à dose do fármaco administrada.

CYP (com índices)

abreviatura para citocromos oxidases; índices (p. ex., CYP3A4) para as inúmeras isoenzimas informam o relacionamento com uma família principal ("3"), uma subfamília ("A") e, por último, o número individual ("4").

Dependência

sinônimo comumente utilizado para vício.

Depuração (clearance)

volume plasmático livrado de fármaco calculado por unidade de tempo (unidade: p. ex., mL/min).

Desintegração

degradação de um comprimido, cápsula, etc. no trato gastrointestinal.

Disponibilidade galênica

proporção da quantidade de fármaco presente em uma forma farmacêutica (p. ex., comprimido) que é liberada e que se torna disponível para absorção.

Disponibilidade sistêmica

biodisponibilidade.

Dissolução

solubilização de um fármaco nos líquidos gastrintestinais.

Drágea

comprimido com revestimento.

Droga

em sentido estrito: planta dessecada (ou parte de) que contém substância(s) ativa(s) para fins medicinais, como, por exemplo, ópio; na linguagem popular atual: substância que causa vício (adição), também é usado em relação a substâncias quimicamente puras e sintéticas como a heroína (derivado do termo anglo-americano, *drug* = substância ativa, fármaco).

Eficácia

equivale a atividade intrínseca.

Eliminação

biodegradação (metabolismo) e ou excreção de um fármaco.

Eliminação pré-sistêmica

inativação de um fármaco no seu caminho entre o local de absorção e sua entrada na circulação geral; particularmente intensa no fígado e no epitélio intestinal.

EMA

sigla da European Medicines Agency (Agência Europeia de Medicamentos).

Enantiômero

uma das duas moléculas de um racemato que são imagens especulares uma da outra (representação em frente ao espelho).

Enantiosseletividade

maior afinidade de um dos dois enantiômeros de um racemato por um local de ligação (p. ex., receptor, enzima e transportador).

Equilíbrio de acumulação

valor final de acumulação quando, devido à altura da concentração alcançada pelo fármaco, a quantidade eliminada corresponde à aplicada no intervalo entre aplicações, alcançando o equilíbrio.

Escola de medicina

denominação pouco feliz, por vezes não compreendida, para a medicina científica.

Em contrapartida à medicina escolástica, autoritária e estática da Idade Média, a medicina científica promoveu o progresso fundamentada no exercício racional da dúvida, bem como em experimentos controlados e estudos clínicos.

Fármaco

é a substância ativa em um medicamento.

Farmacocinética

estudo do "destino" dos fármacos no organismo.

Farmacodinâmica

estudo das ações biológicas dos fármacos.

Farmacogenética

estudo da influência genética na ação de fármacos.

Farmacovigilância

cuidados aos riscos oferecidos pelos medicamentos e medidas protetoras durante as provas clínicas e após o registro e comercialização.

Formas farmacêuticas

modo de preparação/apresentação de um medicamento (p. ex., solução, comprimido, cápsula, etc.).

Função de Bateman

representação matemática da concentração plasmática em relação ao tempo de um fármaco absorvido em uma determinada velocidade para um compartimento único e, então, novamente excretado.

Genérico

ver Medicamento genérico.

Glicoproteína P

bomba de efluxo pertencente à família do transportador ABC.

GPCR

receptor acoplado à proteína G (sigla do inglês: *G protein-coupled receptor*).

Habituação

sinônimo de "aumento de tolerância" ou, reduzido, tolerância: diminuição da ação física e/ou psíquica de uma substância devido a mecanismos de contrarregulação do organismo; desenvolve-se, em geral, na administração crônica de um fármaco, e, na sua interrupção ou suspensão, ocorrem "sintomas de abstinência" como manifestação da contrarregulação pela falta do fármaco. Não é o mesmo que vício (adição), pois um aumento súbito da pressão arterial pode ocorrer também na suspensão abrupta do anti-hipertensivo como manifestação da habituação (nesse caso, exclusivamente somática).

Índice terapêutico

relação entre a dosagem tóxica (efeitos adversos) e a terapêutica (necessária para obter o efeito).

Indução enzimática

aumento da síntese celular de enzimas de biotransformação da série CYP pela ligação de determinados fármacos em fatores de transcrição.

Interação alostérica

ligação da substância em um local de ligação alostérico, em geral com o objetivo de influenciar um ligante principal (ortostérico).

Interação de fármacos

em geral, interferência recíproca e geralmente indesejada com relação a farmacodinâmica e farmacocinética de fármacos administrados ao mesmo tempo.

K_D, valor de

ver Valor de K_D.

Ligação às proteínas

ligação às proteínas plasmáticas: porção do fármaco ligado à albumina plasmática em relação à quantidade total presente no plasma, representada em porcentagem.

Ligante

molécula de fármaco que se fixa em um local de ligação (receptor).

Local de ligação alostérico

local de ligação de uma substância situado na proteína-alvo (receptor, enzima, proteína de transporte) fora do local de ligação (ortostérico) do ligante fisiológico principal (p. ex., local de ligação da benzodiazepina no receptor GABA_A, local de ligação do NO na guanilato ciclase solúvel).

Loção

suspensão de partículas sólidas e lipossolúveis em solvente aquoso para aplicação sobre a pele.

Medicamento

fármaco na sua forma de administração (p. ex., comprimido, supositório, solução injetável) que pode conter outras substâncias (p. ex., excipientes, veículo, conservante) além do fármaco.

Medicamento de combinação

medicamentos com mais de uma substância ativa ou fármaco.

Medicamento genérico

medicamento que é comercializado sob a denominação livre internacional com acréscimo do nome da empresa farmacêutica que o produz; com frequência, a denominação também é utilizada (incorretamente) para medicamentos similares com outros nomes-fantasia.

Medicamento similar

medicamento que contém o mesmo fármaco que o medicamento do primeiro fabricante e que vem ao mercado produzido por outro fabricante após o vencimento da patente de registro. Ver também Medicamento genérico.

Meia-vida

tempo necessário para ocorrer a diminuição da concentração de um fármaco à metade do valor inicial.

MRP

proteína associada à resistência a múltiplos fármacos (sigla do inglês *multidrug resistance-associated protein*).

NNP, número necessário de pacientes a tratar

medida estatística que estima o número de pessoas que precisam ser tratadas para a profilaxia de uma doença para que uma pessoa tenha um benefício.

Órgão circunventricular

região cerebral sem a barreira hematoencefálica nas vizinhanças dos terceiro e quarto ventrículos, incluindo neuro-hipófise e área postrema.

Placebo

forma farmacêutica isenta de fármaco ativo ("pseudomedicamento"), ou seja, sem efeito somático, mas, em parte, com significativo efeito psíquico (efeito placebo).

Polimorfismo da biotransformação

diferentes capacidades entre indivíduos de biotransformar fármacos devido a diferenças genéticas na composição enzimática.

Potência

poder de causar um efeito; representado pela concentração do fármaco capaz de produzir a metade do efeito máximo.

Preparado similar

ver Medicamento similar.

Produto médico

atua fisicamente sobre o organismo com objetivo diagnóstico ou terapêutico.

Proteína G

proteína guanilnucleotídica ligadora.

Quiralidade

representação em espelho de duas moléculas que não são sobreponíveis (enantiômeros), como as mãos direita e esquerda, por exemplo.

Racemato

mistura de proporções iguais de duas formas moleculares em que uma é a representação especular da outra (enantiômeros).

Reação de acoplamento

reação de biotransformação com ligação de uma molécula endógena a um fármaco que deve ser excretado com objetivo de acelerar sua eliminação (reação de fase 2).

Receptor

proteína funcional para a ligação de um mensageiro (no domínio de ligação da proteína) e transdução em um efeito (mediado pelo domínio de transdução do sinal do receptor).

Receptor acoplado à proteína G

receptor situado no plasmalema com 7 hélices transmembrana; a ligação do mensageiro é extracelular, e o contato com a proteína G é intracelular.

Receptor canal iônico

canal iônico ativado por ligante.

Receptor com atividade cinase

receptor situado no plasmalema; a ligação extracelular do mensageiro ativa a tirosina-cinase no domínio intracelular.

Receptor regulador de transcrição

localização intracelular; após ligação do mensageiro, controla a expressão gênica como fator de transcrição.

Receptor TM-7

receptor com 7 hélices transmembrana; é outra denominação para "receptor acoplado à proteína G", mas que considera que tais receptores também geram efeitos sem a participação de efeitos das proteínas G.

Retardo

prolongamento da liberação de um fármaco por meio de propriedades da forma farmacêutica.

Substância análoga

fármaco que, em comparação com o primeiro representante de uma classe, difere quimicamente, mas apresenta a mesma ação farmacológica.

Supositório

forma farmacêutica de uso no reto.

Taxa de absorção

quantidade absorvida de um fármaco dividida pela quantidade de substância disponível para absorção (ver também Disponibilidade galênica).

Tecnologia farmacêutica

estudo das formas farmacêuticas dos medicamentos.

Testes pré-clínicos

pesquisa farmacológica e toxicológica realizada antes de um possível fármaco ser testado em humanos.

Tintura

extração de planta ou parte de planta com etanol para retirada dos constituintes solúveis em álcool.

Transdução de sinal

sequência de reações bioquímicas entre a estimulação do receptor até a alteração da função celular.

Transportador ABC

uma proteína de transporte que contém um cassete de ligação de ATP.

Valor de K_D

constante de dissociação (de equilíbrio) de uma reação de ligação segundo a lei de ação das

massas; corresponde à concentração de fármaco para uma ocupação de 50% dos receptores; $1/K_D$ é o valor da constante de afinidade.

Vício (adição)

estado irremediável de solicitação/necessidade de nova dosagem de uma substância que provoca sensação de bem-estar. Em geral, associado com habituação (ou tolerância), de modo que a falta causa sintomas de abstinência física e/ou

psíquica. A compulsão ("fissura") para obter a droga se torna a maior prioridade.

Volume de distribuição aparente

variável farmacocinética fictícia que se obtém ao dividir a quantidade de fármaco presente no organismo pela sua concentração no plasma (incluindo a ligação às proteínas plasmáticas).

Xenobiótico

substância (fármaco) estranha ao organismo.

Relação de fármacos

Anticorpos

Tabela 47.1 Anticorpos

Nome genérico	Nome comercial	Estrutura-alvo	Observações	Indicações
Anticorpos contra neoplasias				
Alentuzumabe	Mabcampath®	CD52 (linfócitos, monócitos)		Leucemia linfática crônica
Bevacizumabe	Avastin®	VEGF		Carcinomas de intestino grosso, reto, mama, etc.
Brentuximabe-vedotina	Adcetris®	CD30	Citostático – um apêndice (monometil-austatina E → tubulina) é guiado até o alvo	Linfoma de Hodgkin
Catumaxomabe	Removab® Inf. Intraperitoneal	EpCAM (carcinoma) e, ao mesmo tempo, CD3 (linfócito)	Deve aproximar os linfócitos às células do carcinoma	Ascite maligna
Cetuximabe	Erbix®	HER-1 (EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico)		Carcinoma de reto e intestino grosso
90Y-Ibritumona-be tiuxetano	Zavalin®	CD20 (linfócitos B)	O isótopo radiativo no fragmento Fc é levado ao alvo pelo AK	Linfoma folicular não Hodgkin
Ipilimumabe	Yervoy®	CTLA-4, antígeno 4 linfócito T citotóxico	Inibição da inibição induzida por CTLA-4 da apresentação de antígeno → reforço da ativação da célula T	Melanoma maligno
Obinutuzumabe	Gazyvaro®	CD20 (linfócitos B)		Leucemia linfática crônica
Ofatumumabe	Arzerra®	CD20 (linfócitos B)		Leucemia linfática crônica
Panitumumabe	Vectibix®	HER-1		Carcinoma de colo
Pertuzumabe	Perjeta®	HER2 – inibição da dimerização		Carcinoma de mama
Rituximabe	MabThera®	CD20 (linfócitos B)		Linfoma folicular
Siltuximabe	Sylvant®	Interleucina-6 (IL-6)	Crescimento múltiplo de linfonódulos	Doença de Castleman multicêntrica
Trastuzumabe	Herceptina®	HER-2		Carcinoma de mama
Trastuzumabe entansina	Kadcyla®	HER-2	Anticorpo com apêndice citotóxico maitansina	Carcinoma de mama

* N de R.T. Foram mantidos os nomes comerciais do texto original. Muitos nomes de medicamentos comercializados no Brasil mantêm o mesmo nome comercial do país de origem. O leitor deve consultar os compêndios médicos sobre a existência de produto comercial no Brasil contendo o fármaco ativo procurado, o respectivo nome comercial, concentração, posologia e demais informações pertinentes.

Tabela 47.1 Continuação

Nome genérico	Nome comercial	Estrutura-alvo	Observações	Indicações
Anticorpos contra inflamações				
Abatacepte	Orencia®	CD86 em células apresentadoras de antígeno	Fragmento AK-Fc humano unido com CTLA-4, uma "tampa CD86"	Artrite reumatoide
Aflibercepte	Eylea®	FCEV	Receptor FCEV/fragmento IgG-Fc	Forma úmida de degeneração da mácula
Adalimumabe	Humira®	Fator de necrose tumoral α (TNF- α)	AK humano	Artrite reumatoide
Basiliximabe	Simulect®	Receptor IL-2 em linfócitos	AK quimérico camundongo/humano	Inibição de rejeição de transplantes
Belatacepte	Nulojix®	CD86 em células apresentadoras de antígeno	Fragmento AK-Fc humano unido com CTLA-4, uma "tampa CD86"	Imunossupressão em transplante renal
Belimumabe	Benlysta®	BlyS, pertence a super-família FNT, estimula a produção de anticorpos pelos linfócitos β .	AK humano contra estimulador de linfócito B (BlyS)	Lúpus eritematoso sistêmico
Canaquinumabe	Ilaris®	Interleucina-1 β	Superprodução de origem genética de IL-1 β com tendência de inflamação excessiva	Síndrome CAPS = síndrome periódica associada à criopirina
Certolizumabe pegol	Cimzia®	Fator de necrose tumoral α (TNF- α)	Anticorpo sem o fragmento Fc para evitar a imunidade intermediada por Fc	Artrite reumatoide
Denosumabe	Prolia®	RANKL em osteoblastos	Inibição da ativação dos osteoclastos intermediada por osteoblastos	Osteoporose
Eculizumabe	Soliris®	Fator de complemento 5	Interrupção da cascata do complemento sobre hemácias para proteger da hemólise	Hemoglobinúria paroxística noturna
Etanercepte	Enbrel®	Fator de necrose tumoral α (TNF- α)	Receptor TNF- α ligado a fragmento AK humano	Artrite reumatoide
Golimumabe	Simponi®	Fator de necrose tumoral α (TNF- α)	Longa duração de ação: 1 mês	Artrite reumatoide, artrite psoriase, entre outras
Infliximabe	Remicade®	Fator de necrose tumoral α (TNF- α)	AK (Fc-Fab) murino-humano	Doença de Crohn, colite ulcerosa, artrite reumatoide, entre outras

Tabela 47.1 Continuação

Nome genérico	Nome comercial	Estrutura-alvo	Observações	Indicações
Anticorpos contra inflamações				
Muromonabe CD3	Orthoclone®	Receptor CD3 de linfócitos T	AK murino	Imunossupressão para inibir rejeição de transplantes
Natalizumabe	Tysabri®	Integrina $\alpha 4 \beta 1$ leucocitária	AK humanizado	Esclerose múltipla
Tocilizumabe	RoActemra®	Receptor IL-6	AK humanizado	Artrite reumatoide
Ustequinumabe	Stelara®	IL-12 e IL-23	AK humanizado	Psoríase do tipo placa
Vedolizumabe	Entyvio®	Integrina $\alpha 4 \beta 7$ leucocitária	AK humanizado	Colite ulcerosa, doença de Crohn

Inibidores de cinases

Tabela 47.2 Inibidores de cinases (sem anticorpos contra receptor de tirosina-quinases)

Nome genérico	Nome comercial	Estrutura-alvo	Indicações
Receptor tirosina-quinase			
Afatinibe	Giotrif® comp.	EGFR	Carcinoma brônquica de células não pequenas
Axitinibe	Inlyta® comp.	Receptor FCEV 1, 2, 3	Carcinoma de células renais (reserva)
Cabozantinibe	Cometriq® cáps.	Diversos receptores tirosina-quinases	Carcinoma de célula C medular de hipófise
Crizotinibe	Xalkori® cáps.	ALK (linfocinase anaplástica)	Carcinoma brônquica de células não pequenas ALK-positivo
Erlotinibe	Tarceva® comp.	Tirosina-quinase HER-1 (EGFR)	Carcinoma brônquica de células não pequenas
Gefitinibe	Iressa® comp.	Mutantes EGFR com tirosina-quinase hiperativa	Carcinoma brônquica de células não pequenas
Lapatinibe	Tyverb® comp.	HER-2	Carcinoma de mama (reserva)
Pazopanibe	Votrient® comp.	Diversos receptores tirosina-quinases	Carcinoma de células renais
Sunitinibe	Sutent® cáps.	Diversos receptores tirosina-quinases	GIST, carcinoma de células renais; reserva
Vandetanibe	Caprelsa® comp.	Diversos receptores tirosina-quinases: receptores FCEV2, RET e EGF	Carcinoma de célula C medular de hipófise
Tirosina-quinases intracelulares			
Bosutinibe	Bosulif® comp.	Tirosina-quinase Bcr-abl	Leucemia mieloide crônica, 2ª escolha após imatinibe, nilotinibe e dasatinibe
Dasatinibe	Sprycel® comp.	Bcr-abl, entre outros	p. ex., Leucemia mieloide crônica (reserva)
Imatinibe	Glivec® comp.	Bcr-abl, entre outros	p. ex., leucemia mieloide crônica
Nilotinibe	Tasigna® cáps.	Bcr-abl, entre outros	p. ex., leucemia mieloide crônica (reserva)
Ponatinibe	Iclusig® comp.	Tirosina-quinase Bcr-abl	Leucemia mieloide crônica, 2ª escolha após imatinibe, nilotinibe e dasatinibe
Ruxolitinibe	Jakavi® comp.	Janus-quinase 1, 2, tirosina-quinase intracelular associada a receptor para STAT (transdutor de sinal e ativador de transcrição)	Mielofibrose
Serina/treonina-quinases e outras-quinases intracelulares			
Dabrafenibe	Tafinlar® cáps.	Mutante BRAF-V600	Melanoma
Sorafenibe	Nexavar® comp.	Tirosina, serina e treonina-quinases intracelulares	Carcinoma de células renais avançado
Vemurafenibe	Zelboral® comp.	Mutante BRAF-V600 (uma serina/treonina-quinase)	Melanoma avançado
Inibidores "multicinasas"			
Regorafenibe	Stivarga® comp.	Diversas cinases de membrana e intracelulares	Carcinoma colorretal com metástase

Nome genérico → nome comercial*

Tabela 47.3 Nome genérico → nome comercial			
Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial
A			
Abarrelix	Plenaxis®	Amiodarona	Cordarex®
Abatacepte	Orencia®	Amitriptilina	Saroten®, Novoprotect®
Abciximabe	ReoPro®	Amorolfina	Loceryl®
Acamprosato	Campral®	Amoxicilina + ácido clavalânico	Augmentan®
Acarbose	Glucobay®	Amoxicilina	Amoxypen®
Acebutolol	Prent®	Ampicilina	Binotal®
Acetazolamida	Diamox®, Glauapax®	Ampicilina + sulbactam	Unacid®
Acetilcisteína	Fluimucil®, ACC®, NAC®	Amprenavir	Agenerase®
Acetildigoxina	Novodigal®	Anacina	Kineret®*
Aciclovir	Zovirax®	Anastrozol	Arimidex®
Ácido acetilsalicílico	Aspirina®	Anfotericina B	Ampho-Moronal®
Ácido 4-(aminometil)benzoico	Gumbix®, Pamba®*	Anidulafungina	Ecalta®*
Ácido 4-aminossalicílico	Pas-Fatol®*	Anisostreptase	Eminase®*
Ácido 5-aminossalicílico	ver Mesalazina	Anlodipino	Norvasc®
Ácido dimercaptopropionossulfônico	Dimaval®, Mercuval®	Apomorfina	Apo-go®
Ácido fólico	Folsan®, Lafol®	Apraclonidina	Iopidine®*
Ácido tranexâmico	Cyclokapron®	Aprepitanto	Emend®
Ácido valproico	Convulex®, Ergenyl®, Orfiril®	Argatrofina	Argata®*
Acitretina	Neotigason®	Aripiprazol	Abilify®
Adefovir	Hepsera®	Artecaína	Ultracain®*
Adrenalina	ver Epinefrina	Arteméter	Riamet®*
Afanafil	Spedra®	Atenolol	Tenormin®
Alcurônio	Alloferin®	Atomoxetina	Strattera®*
Alendronato	Fosamax®	Atorvastatina	Sortis®
Aletrina I	Jacutin N®	Atosibana	Tractosile®
Alfatoroctocogue	NovoEight®	Atovaquona	Wellvone®*
Alfuzosina	Urion®, Uroxatral®	Atracúrio	Tracrium®
Alisquireno	Rasilez®	Atropina	Dysurgal®
Alopurinol	Zyloric®, Bleminol®, Remid®*	Auranofina	Ridaura®*
Alprostadil	Caverject®, Viridal®	Aurotiomalato de sódio	Tauredon®*
Alteplase	Actilyse®	Azatioprina	Imurek®, Zytrim®
Amantadina	PK-Merz®	Azitromicina	Zithromax®
Amicacina	Biklin®	Aztreonam	Azactam®
Amilorida	Só em associações		

* N. de R.T. Os nomes comerciais são apresentados pelos autores do texto original.

Tabela 43.3 Continuação

Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial
B			
Bacitracina + neomicina	Nebacetin®	Bivalirudina	Angiox®*
Baclofeno	Lioresal®	Bleomicina	Bleo®, Bleomedac®
Bamipina	Soventol®*	Bortezomibe	Velcade®
Basiliximabe	Simulect®	Bosentana	Tracleer®
Beclometasona	Sanasthmyl®	Brimonidina	Alphagan®
Benazepril	Cibacen®	Brinzolamida	Azept®
Bedaquilina	Sirturo®	Bromazepam	Lexotanil®, Gityl®
Benserazida + L-dopa	Madopar®	Bromexina	Bisolvon®
Benzbromarona	Apenas genérico	Bromocriptina	Pravidel®, Kirim®
Benzocaína	Anaesthesin®	Brotizolam	Lendormin®*
Benzilbenzoato	Antiscabiosum®	Budesonida	Pulmicort®
Betaxolol	Kerlone®	Budipino	Parkisan®*
Bevacizumabe	Avastin®	Bupranolol	Betadrenol®*
Bezafibrato	Cedur®	Buprenorfina	Temgesic®
Bicalutamida	Casodex®	Bupropiona	Zyban®
Bimatoprost	Lumigan®	Busserrelina	Profact®
Bioaletrina	Sprega®*	Bussulfano	Myrelan®, Busilvex®
Biperideno	Akineton®	Butizida	Medenol® Comb.
Bisacodil	Dulcolax®, Tirgon®	Butilescopolamina	Buscopan®
Bisoprolol	Concor®		
C			
Cabergolina	Dostinex®, Cabaseril®	Cisplatina	Platinex®
Calcifediol	Dedrogyl®*	Citalopram	Cipramil®, Futuril®
Calcitriol	Rocaltrol®	Citarabina	Alexan®, DepoCyte®
Candesartana	Atacand®, Blopress®	Cladribina	Leustatin®, Lita®
Canaglifozina	Invokana®	Claritromicina	Klacid®
Capecitabina	Xeloda®	Clemastina	Tavegil®
Captopril	Lopirin®, Tensobon®	Clindamicina	Sobelin®
Carbacol	Carbamann®	Clodronato	Bonefos®, Ostac®
Carbamazepina	Tegretal®, Sirtal®, Timonil®	Clometiazol	Distraneurin®*
Carbetocina	Pabal®*	Clomifeno	Apenas genéricos
Carbidopa	Nacon® Comb.	Clonazepam	Rivotril®
Carbimazol	Apenas genéricos	Clonidina	Catapresan®
Carboplatina	Ribocarbo®	Clopidogrel	Iscover®, Plavix®
Carteolol	Endak®*	Cloral, hidrato de	Chloralduurat®*
Carvedilol	Dimetil®, Querto®	Clorambucila	Leukeran®
Caspofungina	Cancidas®	Cloranfenicol	Posifenicol®
Cefalexina	Cephalex®	Clordiazepóxido	Librium®
Cefotaxima	Claforan®	Cloradinona	Apenas genérico
Ceftazidima	Fortum®	Cloroquina	Resochin®, Weimerquin®

Tabela 43.3 Continuação

Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial
Ceftriaxona	Rocephin®	Cloroprocaina	Ampres®
Celiprolol	Selectol®*	Clorpromazina	Propaphenin®
Certoparina	Mono-Embolex®*	Clortalidona	Higroton®
Cetamina	Apenas genéricos	Clotrimazol	Canesten®
Cetirizina	Zyrtec®	Clozapina	Leponex®
Cetoconazol	Candoral®, Nizoral®	Cocaína	Não comercializada
Cetrorrelax	Cetrotide®	Codeína	Optipect®, Tussoret®
Cetuximabe	Erbitux®	Colchicina	Colchysat®
Ciclofosfamida	Endoxan®	Colecalciferol (vitamina D ₃)	Vigantol®
Ciclosporina	Sandimmun®	Colesevelam	Cholestagel®*
Cilazapril	Dynorm®	Colestiramina	Quantalan®, Lipocol Merz®
Cilostazol	Pletal®	Colistina	Diarönt®**
Cimetidina	Gastroprotect®	Corticoliberina	CRH® Ferring*
Cinacalcinete	Mimpara®*	Cortisona	Apenas genérico
Ciprofloxacino	Ciprobay®	Cotrimoxazol	Eusaprim®, Kepinol®
Ciproterona	Androcure®	Cromoglicato	Intal®
D			
Dabigatran	Pradaxa®	Digitoxina	Digitmerck®*
Dacarbazina	Detimedac®	Digoxina	Janicor®, Lenoxin®
Daclizumabe	Zenapax®	Di-hidralazina	Nepresol®
Dalteparina	Fragmin®	Di-hidroergotamina	Angionorm®
Danaparoide	Orgaran®*	Diltiazem	Dilzem®
Dantroleno	Dantamacrín®	Dimetidrinato	Vomex®
Dapsona	Apenas genérico	Dimetilaminofenol	4-DMAP®
Daptomicina	Cubicin®*	Dimeticona	Sab simplex®
Darbepoetina	Aranesp®*	Dimetilfumarato	Teclidera®, Fumaderm®
Darifenacina	Emselex®	Dimetindeno	Fenistil®
Dasatinibe	Sprycel®	Dinoprostona	Minprostine®
Daunorrubicina	Daunoblastin®	Dipirona	Novalgin®
Deferasirox	Exjade®	Dobutamina	Apenas genérico
Delamanida	Delyba®	Docetaxel	Taxotere®
Desferroxamina	Desferal®	Dolutegravir	Tivicay®
Desflurano	Suprane®	Domperidona	Motilium®
Desipramina	Petylyl®*	Donepezila	Aricept®
Desloratadina	Aerius®	Dopamina	Apenas genérico
Desmopressina	Minirin®, Nocutil®, Octostim®	Dorzolamida	Trusopt®
Dexametasona	Fortecortin®	Doxazosina	Cadular®, Diblocin®
Diazepam	Valium®, Faustan®	Doxepina	Aponal®*
Diazóxido	Proglidem®	Doxiciclina	Apenas genérico
Diclofenaco	Voltaren®	Doxilamina	Gittalun®, Hoggar®

Tabela 43.3 Continuação

Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial
Dicloxacilina	Infestostaph®	Doxorrubicina	Adriblastina®
Didanosina	Videx®	Dotrecogina	Xigris®
Dietilestilbestrol	Não é mais comercializado*	Duloxetina	Cymbalta®, Yentreve®
Difenidramina	Betadorm®, Emesan®	Dutasterida	Avodart®
E			
Ebastina	Ebastel®	Esmolol	Brevibloc®
Econazol	Prevaryl®	Espironolactona	Aldactone®, Osyrol®
Efavirenz	Sustiva®	Estavudina	Zerit®
Efedrina	Não é comercializada como substância pura	Estibogliconato de sódio	Pentostam®
Eletriptana	Relpax®	Estiripentol	Diacomit®
Empagliflozina	Jardiance®	Estradiol	Femoston®, Vagifem®
Enalapril	Xanef®, Corvo®	Estreptomicina	Apenas genéricos
Enalaprilate	Ena-Hexal®	Estreptoquinase	Streptase®
Enfuvirtida	Fuzeon®	Ranelato de estrôncio	Protelos®
Enoxacino	Enoxor®	Etambutol	Myambutol®
Enoxaparina	Clexane®	Etanercepte	Enbrel®
Entacapon	Comtess®	Etidronato	Didronel®
Entecavir	Baraclude®	Etilefrina	Effortil®
Epinefrina	Suprarenina®, Fastject®	Etinilestradiol	Apenas genérico
Epirubicina	Farmorubicina®	Etofibrato	Lipo-Merz®
Eplerenona	Inspira®	Etomidato	Hypnomidate®
Epoetina	Eripo®, Neorecormon®	Etoposídeo	Exitop®, Vepesid®
Eprosartana	Teveten®	Etossuximida	Petnidan®
Eptifibatida	Integrilin®	Everolimo	Certican®
Ergotamina	Ergo-Kranit®	Exemestano	Aromasin®
Erlotinibe	Tacerva®	Exenatid	Byetta®
Eritromicina	Erythrocine®, Paediathrocine®	Ezetimiba	Ezetrol®
Escopolamina	Buscopan®, Hioscina®		
F			
Famotidina	Fadol®, Pepdul®	Fluconazol	Diflucan®
Fanciclovir	Famvir®	Fludarabina	Fludara®
Felbamato	Taloxa®	Fludrocortisona	Astonin H®
Felipressina	Xylonest (Comb)®	Flufenazina	Dapotum®, Lyogen®
Felodipino	Modip®, Munobal®	Flumazenil	Anexate®
Femprocumona	Marcoumar®, Falithrom®	Flunarizina	Natil®
Fenilbutazona	Ambene®	Flunisolida	Syntaris®
Fenitoína	Zentropil®	Flunitrazepam	Rohypnol®
Fenobarbital	Luminal®	Fluoruracila	5-FU®
Fenoterol	Berotec®, Partusisten®	Fluoxetina	Fluctin®

* N. de R.T. Consultar a página da Anvisa www.7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/reconsulta_produto_detalhe.asp.

Tabela 43.3 Continuação

Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial
Fenoxibenzamina	Dibenzylan®	Flutamida	Fugere®
Fenoxibenzilpenicilina	Isocillin®, Megacillin®	Fluticasona	Atemur®, Flutide®
Fentanila	Durogesic®, Matrifen®	Fluvastatina	Cranoc®, Locol®
Fentolamina	Descontinuada	Fomepizol	Apenas genérico
Fexofenadina	Telfast®	Fondaparinux	Arixtra®*
Finasterida	Propecia®, Proscar®	Formoterol	Foradil®, Oxis®
Fisostigmina	Anticholium®	Fosaprepitanto	Ivemend®*
Fitomenadiona	Konakion®	Foscarnete	Foscavir®*
Flecainida	Tambacor®*	Fosinopril	Dynacil®, Fosinorm®
Flucitosina	Ancotil®*	Fulvestranto	Faslodex®
Flucloxacilina	Staphylex®*	Furosemida	Lasix®, Diurapi®
G			
Gabapentina	Neurontin®	Glatirâmer	Copaxone®
Galantamina	Reminyl®	Glibenclâmida	Euglucon®, Maninil®
Galopamil	Procuro®*	Glicerol, trinitrato de	Corangin®*, Trinitrosan®*
Ganciclovir	Cymeven®	Glimeprida	Amaryl®
Ganirrelax	Orgalutran®	Gonadorrelina	Lutrelax®, Relefact®
Gemeprosta	Cergem®*	Gosserrelina	Zoladex®
Gencitabina	Gemzar®	Granisetrona	Kevatril®
Genfibrozila	Gevilon®	Griseofulvina	Likuden®
Gentamicina	Terramycin®, Refobacin®		
H			
Haloperidol	Haldol®, Sigaperidol®	Hidromorфона	Dilaudid®*
Halotano	Não é mais comercializado*	Hidroxicarbamida	Litalir®*, Syrea®*
Heparina	Calciparin®, Thrombophob®, Vetren®	Hidroxiclorequina	Quensil®
Hetamido	HAES®	Hidroxiprogesterona, caproato de	Proluton®
Hexacianoferrato de ferro	Radiogardese®, Antídoto Thallii	Hidroxocobalamina	Lophacom B®
Hidroclorotiazida	Esidrix®, Disalunil®		
I			
Ibuprofeno	Aktren®, Dolormin®, Optalidon®	Insulina humana	Actrapid®, Insuman®
Idoxuridina	Virunguent® (Komb); Zostrum® (Komb)	Insulina lispro	Humalog®, Liprolog®
Ifosfamida	Holoxan®	Interferon	Intron®, Roferon®, Pegintron®, Inferax®, Avonex®, Betaferon®, Imukin®
Iloprosta	Ilomedin®	lpratrópio	Atrovent®, Itrop®
Imatinibe	Glivec®	Irbesartana	Aprovel®, Karvea®
Imipeném + cilastatina	Zienam®	Irinotecano	Campto®
Imipramina	Tofranil®	Isoflurano	Forene®

* N. de R.T. No Brasil, está registrado como Tanohalo® pelo laboratório Cristália.

Tabela 43.3 Continuação

Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial
Indapamida	Natrilix®	Isoniazida	Isozid®
Indinavir	Crixivan®	Isoprenalina	Não comercializada
Indometacina	Apenas genérico	Isossorbida, dinitrato de	Isoket®, Nitrosorbon®
Infliximabe	Remicade®	Isossorbida, mononitrato de	Corangin®, Monopur®
Insulina asparte	Novorapid®	Isotretinoína	Roaccutan®
Insulina degludeca	Tresiba®	Isradipino	Lomir®, Vascal®
Insulina detemir	Levemir®	Itraconazol	Sempera®, Itracol®
Insulina glargina	Lantus®	Ivabradina	Procoralan®*
Insulina glulisina	Apidra®*	Ivermectina	Mectizan®
L			
Lactilol	Importal®	Lidocaína	Xylocaína®
Lactulose	Bifiteral®	Lindano	Jacutin®, Delitex®
Lamivudina	Epivir®, Zeffix®	Linestrenol	Ovovesta® (Komb)
Lamotrigina	Lamictal®	Linezolid	Zyvoxid®
Lanreotida	Somatoline®*	Liotironina (tri-iodotironina)	Thybon®*
Lansoprazol	Agopton®, Lansor®	Lisinopril	Acerbon®
Leflunomida	Arava®	Lisurida	Dopergin®
Lenalidomida	Revlimid®*	Lítio, sal de	Hypnorex®, Quilonum®
Lepirudina	Refludan®*	Lomustina	Cecenu®
Letrozol	Femara®	Loperamida	Imodium®
Leuprorrelina	Enantone®	Lopinavir	Kaletra®
Levetimida	Não é comercializado	Loratadina	Lisino®
Levetiracetam	Keppra®*	Lorazepam	Tavor®
Levocetirizina	Xusal®	Lormetazepam	Ergocalm®*, Noctamid®*
Levometadona	Polamidon®*	Losartana	Lorzaar®
Levonorgestrel	Levogynon®, Microlut®	Lovastatina	Mevinacor®
Levosimendana	Simdax®	Lumefantrina + arteméter	Riamet®*
Levotireoxina	Euthyrox®, Thevier®, Eferox®		
M			
Mesna	Uromitexan®	Metoprolol	Belok®, Lopresor®
Macrogol	Laxofalk®	Metotrexato	Lantarel®
Magaldrato	Riopan®	Metronidazol	Clont®, Flagyl®, Arilin®
Manitol	Osmofundin®, Osmosteril®	Mexiletina	Mexitil®
Maprotilina	Ludiomil®	Mezlocilina	Baypen®
Maraviroque	Celsentri®	Mianserina	Tolvin®
Mebendazol	Vermox®	Micofenolato de mofetila	Cellcept®
Medroxiprogesterona	Clinovir®	Miconazol	Dactar®
Mefloquina	Lariam®*	Midazolam	Dormicum®

Tabela 43.3 Continuação

Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial
Megestrol	Megestat®	Mifepristona	Não é mais comercializada
Melatonina	Circadin®*	Miglitol	Diastabol®*
Melfalana	Alkeran®	Milrinona	Corotrop®
Meloxicam	Mobec®	Minociclina	Klinomycin®
Melperona	Eunerpan®*	Minoxidil	Lonolox®
Memantina	Ebixa®	Mirabegrona	Betmiga®
Menotropina	Menogon®	Mirtazapina	Remergil®
Mepivacaína	Scandicain®, Meaverin®	Misoprostol	Arthotec® Komb
Mercaptopurina	Puti-Nethol®	Mitomicina	Ametycine®
Mesalazina	Salofalk®, Pentasa®	Mivacúrio	Mivacron®*
Metadona	Polamidon®	Mizolastina	Mizollen®*, Zolim®*
Metamizol	ver Dipirona	Moclobemida	Aurorix®
Metanfetamina	Não comercializada	Modafinila	Vigil®
Metformina	Glucophage®, Diabeta- se®, Siofor®	Molsidomina	Corvaton®
Metildigoxina	Lanitop®	Mometasona	Ecural®
Metildopa	Dopegit®, Presinol®	Montelucaste	Singulair®
Metilergometrina	Methergin®	Morfina	Capros®, Kapanol®, Sevredol®
Metilfenidato	Ritalina®	Moxonidina	Cynt®, Physiotens®
Metipranolol	Betamann®	Muromonabe CD3	Orthoclone®
Metoclopramida	Gastronerton®, Paspertin®		
N			
Nabilona	Cesamet®	Nevirapina	Viramune®
N-Acetilcisteína	ver Acetilcisteína	Nicardipino	Antagonil®
Nadroparina	Fraxiparin®	Nifedipino	Adalat®, Pítilat®
Nafazolina	Privin®	Nilotinibe	Tasigna®*
Naftifina	Exoderil®*	Nilvadipina	Escor®*, Nivadi®*
Naloxona	Apenas genéricos	Nimodipino	Nimotop®
Naltrexona	Nemexin®	Nisoldipino	Baymycard®
Naproxeno	Proxen®	Nistatina	Moronal®
Naratriptana	Naramig®	Nitrazepam	Mogadan®, Radedorm®
Natalizumabe	Tysabri®	Nitrendipino	Bayotensin®
Nateglinida	Starlix®	Nitroprusseto de sódio	Nipruss®
Nebivolol	Nebilet®*	Nitrosgimina	E650, Parathion®*
Nedocromila	Irtan®	Norepinefrina	Artenenol®
Nelfinavir	Viracept®	Noretisterona	Primolut®
Neomicina	Uro-nebacetin N®, Vagicilin®	Norfloxacino	Barazan®, Firin®
Neostigmina	Neostig®	Noscapina	Capval®
Netilmicina	Certomycin®	Novaminsulfona	Novalgín®

Tabela 43.3 Continuação

Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial
O			
Obidoxima	Toxogonin®	Orciprenalina	Alupent®
Ocitocina	Orasthin®, Syntocinon®	Orlistate	Xenical®
Octreotida	Sandostatin®	Oseltamivir	Tamiflu®
Ofloxacino	Tarivid®	Oxacilina	Infectostaph®
Oladaterol	Striverdi®	Oxaliplatina	Eloxatin®
Olanzapina	Zyprexa®	Oxazepam	Adumbran®, Praxiten®*
Omalizumabe	Xolair®	Oxcarbazepina	Timox®, Trileptal®
Omeprazol	Antra®	Oxiconazol	Myfungar®
Ondansetrona	Zofran®	Oximetazolina	Nasivin®
Opipramol	Insidon®	Oxprenolol	Trasicor®
P			
Paclitaxel	Taxol®	Piridostigmina	Mestinon®, Kalymin®
Palifermina	Kepivance®	Pirimetamina	Daraprim®
Pamidronato	Aredia®	Pirvínio	Molevac®
Pancurônio	Apenas genéricos	Polidocanol	Aethoxysklerol®
Pantoprazol	Pantozol®	Polimixina B	Apenas em associações
Paracetamol	Benuron®, Fensum®	Posaconazol	Noxafil®*
Parecoxibe	Dynastat®	Pramipexol	Sifrol®
Paromomicina	Humatin®	Pravastatina	Mevalotin®, Pravasin®
Paroxetina	Seroxat®, Tagonis®	Prazepam	Demetrin®
Peginterferon	Pegasy®*, Pegintron®*	Praziquantel	Biltricide®, Cesol®, Cysticide®
Pegvisomanto	Somavert®	Prazosina	Apenas genéricos
Pemetrexede	Alimta®	Prednisolona	Decortin H®
Pembutolol	Betapressin®*	Prednisona	Decortin®
Penciclovir	Apenas genéricos	Pregabalina	Lyrika®*
Penicilamina	Metalcaptase®	Prilocaína	Xylonest®
Pentamidina	Pentacarinat®	Primaquina	Apenas genéricos
Pergolida	Parkotil®	Primidona	Mylepsinum®
Perindopril	Coversum®	Probenecida	Apenas genéricos
Perfenazina	Decentan®*	Procaína	Apenas genéricos
Petidina	Dolantina®	Procarbazina	Natulan®
Picossulfato de sódio	Laxoberal®	Progesterona	Utrogest®, Crinone®
Pilocarpina	Salagen®, Spersacarpin®	Proguanil	Paludrine®*
Pindolol	Visken®	Prometazina	Atosil®
Pioglitazona	Actos®	Propafenona	Ritmonorm®
Piperacilina + tazo- bactam	Tazobac®	Propifenazona	Demex®
Pirazinamida	Pyrafat®	Propiltiouracila	Propicyl®
Pirenzepina	Gastrozepin®	Propofol	Disoprivan®
Piretanida	Arelix®	Propranolol	Dociton®, Obsidan®

Tabela 43.3 Continuação

Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial
Q			
Quinagolida	Norprolac®	Quinidina	Apenas galênico
Quinapril	Accupro®	Quinina	Limptar®
R			
Rabeprazol	Pariet®	Rifampicina	Eremfat®, Rifa®
Racecadotril	Tiorfan®	Rimonabanto	Acomplia®*
Raloxifeno	Evista®	Riociguat	Adempas®
Raltegravir	Isentress®	Risedronato	Actonel®
Ramipril	Delix®, Vesdil®	Risperidona	Risperdal®
Ranibizumabe	Lucentis®	Ritonavir	Norvir®
Ranitidina	Zantic®, Sostril®	Rivastigmina	Exelon®
Rasagilina	Azilect®*	Rizatriptana	Maxalt®
Rasburicase	Fasturtec®	Rocurônio	Esmeron®
Reboxetina	Edronax®, Solvex®	Ropinirol	Requip®
Repaglinida	Novonorm®	Ropivacaína	Naropin®
Reteplase	Rapylisin®*	Rotigotina	Neupro®*
Reviparina	Clivarin®*	Rosiglitazona	Avandia®
Ribavirina	Copegus®, Rebetol®	Roxitromicina	Infectoxil®
Rifabutina	Alfacid®*	Rufinamida	Inovelon®*
S			
Salazossulfapiridina	Azulfidine®, Pleon®*	Somatorrelina	GHRH-Ferring®
Salbutamol	Sultanol®, Loftan®	Somatostatina	Apenas genéricos
Salmeterol	Aeromax®, Serevent®	Somatotropina	Genotropin®
Saquinavir	Invirase®	Sorafeniba	Nexavar®
Selegilina	Movergan®, Antiparkin®	Sorbitol	Yal®
Sertralina	Gladem®, Zoloft®	Sotalol	Sotalex®, Darob®
Sevoflurano	Sevorane®	Succinilcolina	Lysthenon®, Pantolax®
Sibutramina	Reductil®	Sulbactam	Combactam®
Sildenafil	Viagra®, Revatio®	Sulfassalazina	Azulfidine®, Pleon®
Simeticona	Lefax®, Elugan®	Sulpirida	Dogmatil®
Sinvastatina	Zocor®	Sulprostona	Nalador®*
Sirolimo	Rapamune®	Sumatriptana	Imagran®
Sitagliptina	Januvia®, Xelevia®	Sunitinibe	Sutent®
Sitaxentana	Thelin®	Suxametônio	ver Succinilcolina
Solifenacina	Vesicur®		
T			
Tacrolimo	Prograf®, Protopic®	Tiotepa	Apenas genéricos
Tadalafila	Cialis®	Tireotrofina	Thyrogen®
Talidomida	Contergan®*	Tioconazol	Mykontral®
Talinolol	Cordanum®*	Tiotrópio	Spiriva®
Tamoxifeno	Novaldex®, Mandofen®	Tirofibana	Aggrastat®

Tabela 43.3 Continuação

Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial
Teicoplanina	Targocid®	Tireotricina	Tyrosur®
Telbivudina	Sebivo®	Tireoxina	Eferox®, Euthyrox®, Thevier®
Telitromicina	Ketek®	Tobramicina	Gernebcin®
Telmisartana	Micardis®	Tolcapona	Tasmar®
Temazepam	Planum®, Resmetan®	Tolônio, cloreto de	Sol. azul de toluidina injetável
Temozolamida	Temodal®	Tolterodina	Detrusitol®
Teofilina	Afonilum®, Euphyllong®	Topiramato	Topamax®
Tensirolimo	Torisel®	Topotecana	Hycamtin®
Tenecteplase	Metalyse®	Torasecida	Torem®, Unat®
Terazosina	Flotrin®, Heitrin	Trabectedina	Yondelis®
Terbutalina	Bricanyl®, Aerodur®	Tramadol	Tramal®, Amadol®
Terfenadina	Apenas genéricos	Trandolapril	Udryk®
Teriparatida	Forteo®	Tranilcipromina	Jatrosan®
Testosterona	Androp®®, Testogel®	Trastuzumabe	Herceptin®
Testosterona, undecanoato de	Andriol®, Nebido®	Travoprost	Travatan®
Tetraciclina	Achromycin®	Triancinolona	Volon®, Delphicort®
Tetrazepam	Musaril®	Triantereno	Apenas em associações
Tetrazolona	Berberil®, Tetrillin®	Triazolam	Halcion®
Tiamazol	Favistan®, Methizol®	Trifluridina	Triflumann®
Tiagabina	Gabitril®	Trimetoprima	Infectotrimet®
Tiamina (vitamina B ₁)	Betabion®	Triexifenidil	Artane®, Parkopan®
Ticlopidina	Plaketa®, Tiklyd®	Tropicamida	Midrum®
Tigeciclina	Tygacil®	Triptorelina	Decapeptyl®
Timolol	Dispatim®, Arutimol®	Tropisetrona	Navoban®
Tinzaparina	Innohep®	Tróspio	Spasmex®
Tiopental	Trapanal®	Turoctocogue α	ver Alfaturctocogue
Tioridazina	Melleril®		
U			
Umeclidínio	Anoro®	Urocinase	Corase®, Rheotromb®
V			
Valaciclovir	Valtrex®	Venlafaxina	Trevilor®
Valganciclovir	Valcyte®	Verapamil	Isoptin®, Falicard®
Valsartana	Diovan®, Provas®	Vigabatrina	Sabril®
Vancomicina	Apenas genéricos	Vilanterol	Elipipta®, Relvar®
Vardenafila	Levitra®	Vildagliptina	Galvus®
Vareniclina	Champix®	Vincristina	Onkocristin®
Varfarina	Coumadin®	Vitamina D	Apenas genéricos
Vecurônio	Norcuron®	Voriconazol	Vfend®

Tabela 43.3 Continuação

Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial
X			
Xantinel, nicotinato de	Complamin®	Ximelagatrana	Não é mais comercializada
Xilometazolina	Otriven®, Olynth®	Xipamida	Aquaphor®
Z			
Zaleplona	Sonata®*	Zoledronato	Zometa®
Zanamivir	Relenza®*	Zolmitriptana	Ascotop®
Ziconotida	Prialt®*	Zolpidem	Bicalm®, Stilnox®
Zidovudina	Retrovir®	Zopiclona	Ximovan®, Optidorm®
Ziprasidona	Zeldox®	Zuclopentixol	Ciatyl-Z®

Nome comercial → nome genérico*

Tabela 47.4 Nome comercial → nome genérico

Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico
A			
Abilify®	Aripirazol	Angiox®	Bivalirudina
ACC®	Acetilcisteína	Anoro®	Umeclidínio
Accupro®	Quinapril	Antagonil®	Nicardipino
Acerbon®	Lisinopril	Anticholium®	Fisostigmina
Achromycin®	Tetraciclina	Antidotum Thallii®	Hexacianoferrato de ferro
Acomplia®	Rimonabanto	Antiparkin®	Selegilina
Actilyse®	Alteplase	Antiscabiosum®	Benzilbenzoato
Actonel®	Risedronato	Antra®	Omeprazol
Actos®	Pioglitazona	Apidra®	Insulina glulisina
Actrapid®	Insulina humana	Apo-go®	Apomorfina
Adalat®	Nifedipino	Aponal®	Doxepina
Adempas®	Riociguat	Aprovel®	Irbesartana
Adriblastina®	Doxorrubicina	Aquaphor®	Xipamida
Adumbran®	Oxazepam	Aranesp®	Darbepoetina
Aerius®	Desloratadina	Arava®	Leflunomida
Aerodur®	Terbutalina	Arediar®	Pamidronato
Aeromax®	Salmeterol	Arelix®	Piretanida
Aethoxysklerol®	Polidocanol	Argata®	Argatrobana
Afonilum®	Teofilina	Aricept®	Donepezila
Agenerase®	Amprenavir	Arlin®	Metronidazol
Aggrastat®	Tirofibana	Arimidex®	Anastrozol
Agopton®	Lansoprazol	Arixtra®	Fondaparinux
Akineton®	Biperideno	Aromasin®	Exemestano
Aktren®	Ibuprofeno	Artane®	Triexifenidil
Aldactone®	Espironolactona	Artenenol®	Norepinefrina
Alexan®	Citarabina	Arthotec® Komb	Misoprostol
Alfacid®	Rifabutina	Arutimol®	Timolol
Alimta®	Pemetrexede	Ascotop®	Zolmitriptana
Alkeran®	Melfalana	Aspirina®	Ácido acetilsalicílico
Alloferin®	Alcurônio	Astonin H®	Fludrocortisona
Alphagan®	Brimonidina	Atacand®	Candesartana
Alupent®	Orciprenalina	Atemur®	Fluticasona
Amadol®	Tramadol	Atosil®	Prometazina
Amaryl®	Glimepida	Atrovent®	Ipratrópio
Ambene®	Fenilbutazona	Augmentan®	Amoxicilina + ácido clavulânico
Ametycine®	Mitomicina	Aurorix®	Moclobemida
Amoxyphen®	Amoxicilina	Avandia®	Rosiglitazona

* N. de R.T. Os nomes comerciais são apresentados pelos autores do texto original.

Tabela 47.4 Continuação

Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico
Ampho-Moronal®	Anfotericina B	Avastin®	Bevacizumabe
Ampres®	Cloroprocaína	Avodart®	Dutasterida
Anaesthesin®	Benzocaína	Avonex®	Interferon
Ancotil®	Flucitosina	Azactam®	Aztreonam
Androcure®	Ciproterona	Azilect®	Rasagilina
Androtop®	Testosterona	Azopt®	Brinzolamida
Andriol®	Testosterona, undecanoato de	Azulfidine®	Salazossulfapiridina
Anexate®	Flumazenil	Azulfidine®	Sulfassalazina
Angionorm®	Di-hidroergotamina		
B			
Baraclude®	Entecavir	Bifital®	Lactulose
Barazan®	Norfloxacin	Biklin®	Amicacina
Baymycard®	Nisoldipino	Biltricide®	Praziquantel
Bayotensin®	Nitrendipino	Binotal®	Ampicilina
Baypen®	Mezlocilina	Bisolvon®	Bromexina
Beloc®	Metoprolol	Bleminol®	Alopurinol
Benuron®	Paracetamol	Bleo®	Bleomicina
Berberil®	Tetrisolina	Bleomedac®	Bleomicina
Berotec®	Fenoterol	Blopress	Candesartana
Betabion®	Tiamina (vitamina B ₁)	Bonefos®	Clodronato
Betadorm®	Difenidramina	Brevibloc®	Esmolol
Betadrenol®	Bupranolol	Bricanyl®	Terbutalina
Betaferon®	Interferon β1b	Buscopan®	Butilescopolamina
Betamann®	Metipranolol	Buscopan®	Escopolamina
Betapressin®	Pembutolol	Busilvex®	Bussulfano
Betmiga®	Mirabegrona	Byetta®	Exenatida
Bicalm®	Zolpidem		
C			
Cabaseril®	Cabergolina	Claforan®	Cefotaxima
Cadular®	Doxazosina	Clexane®	Enoxaparina
Calciparin®	Heparina	Clinovir®	Medroxiprogesterona
Campral®	Acamprosato	Clivarin®	Reviparina
Campto®	Irinotecano	Clont®	Metronidazol
Cancidas®	Caspofungina	Colchysat®	Colchicina
Candoral®	Cetoconazol	Combactam®	Sulbactam
Canesten®	Clotrimazol	Complamin®	Xantinal, nicotinato de
Capros®	Morfina	Comtess®	Entacapona
Capval®	Noscapina	Concor®	Bisoprolol
Carbamann®	Carbacol	Contergan®	Talidomida
Casodex®	Bicalutamida	Convulex®	Ácido valproico
Catapresan®	Clonidina	Copaxone®	Glatirâmer

Tabela 47.4 Continuação

Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico
Caverject®	Alprostadil	Copegus®	Ribavirina
Cecenu®	Lomustina	Corangin®	Glicerol, trinitrato de
Cedur®	Bezafibrato	Corangin®	Isossorbida, mononitrato de
Cell-cept®	Micofenolato de mofetila	Corase®	Urocinase
Celsenti®	Maraviroque	Cordanum®	Talinolol
Cephalex®	Cefalexina	Cordarex®	Amiodarona
Cergem®	Gemeprosta	Corotrop®	Milrinona
Certican®	Everolimo	Corvaton®	Molsidomina
Certomycin®	Netilmicina	Corvo®	Enalapril
Cesamet®	Nabilona	Coumadin®	Varfarina
Cesol®	Praziquantel	Coversum®	Perindopril
Cetrotide®	Cetrorrelax	Cranoc®	Fluvastatina
Champix®	Vareniclina	CRH® Ferring	Corticoliberina
Chloraldurat®	Cloral, hidratado de	Crinone®	Progesterona
Cholestagel®	Colesevelam	Crixivan®	Indinavir
Cialis®	Tadalafila	Cubicin®	Daptomicina
Ciatyl-Z®	Zuclopentixol	Cyclokapron®	Ácido tranexâmico
Cibacen®	Benazepril	Cymbalta®	Duloxetina
Cicloral®	Ciclosporina	Cymeven®	Ganciclovir
Cipramil®	Citalopram	Cynt®	Moxonidina
Ciprobay®	Ciprofloxacino	Cysticide®	Praziquantel
Circadin®	Melatonina		
D			
Dactar®	Miconazol	Didronel®	Etidronato
Dantamocrin®	Dantroleno	Diflucan®	Fluconazol
Dapotum®	Flufenazina	Digimerck®	Digitoxina
Daraprim®	Pirimetamina	Dilaudid®	Hidromorfona
Darob®	Sotalol	Dilzem®	Diltiazem
Daunoblastin®	Daunorrubicina	Dimaval®	Ácido dimercaptopropionossulfônico
Decapeptyl®	Triptorrelina	Dimetil®	Carvedilol
Decentan®	Perfenazina	Diovan®	Valsartana
Decortin H®	Prednisolona	Disalunil®	Hidroclorotiazida
Decortin®	Prednisona	Disoprivan®	Propofol
Dedrogyl®	Calcifediol	Dispatim®	Timolol
Delitex®	Lindano	Distraneurin®	Clometiazol
Delix®	Ramipril	Diurapi®	Furosemida
Delphicort®	Triancinolona	4-DMAP®	Dimetilaminofenol
Deltyba®	Delamanida	Dociton®	Propranolol
Demetrim®	Prazepam	Dogmatil®	Sulpirida
Demex®	Propifenazona	Dolantina®	Petidina

Tabela 47.4 Continuação

Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico
DepoCyte®	Citarabina	Dolormin®	Ibuprofeno
Desferal®	Desferroxamina	Dopegit®	Metildopa
Detimedac®	Dacarbazina	Dopergin®	Lisurida
Detrusitol®	Tolterodina	Dormicum®	Midazolam
Diabetase®	Metformina	Dostinex®	Cabergolina
Diacomit®	Estiripentol	Dulcolax®	Bisacodil
Diamox®	Acetazolamida	Durogesic®	Fentanila
Diarönt®	Colistina	Dynacil®	Fosinopril
Diastabol®	Miglitol	Dynastat®	Parecoxibe
Dibenzyran®	Fenoxibenzamina	Dynorm®	Cilazapril
Diblocin®	Doxazosina	Dysurgal®	Atropina
E			
E650®	Nitrostigmina	Erbitux®	Cetuximabe
Ebastel®	Ebastina	Eremfat®	Rifampicina
Ebixa®	Memantina	Ergenyl®	Ácido valproico
Ecalta®	Anidulafungina	Ergocalm®	Lormetazepam
Ecural®	Mometasona	Ergo-Kranit®	Ergotamina
Edronax®	Reboxetina	Eripo®	Epoetina
Eferox®	Tireoxina	Erythrocin®	Eritromicina
Eferox®	Levotireoxina	Escor®	Nilvadipina
Effortil®	Etilefrina	Esidrix®	Hidroclorotiazida
Ellipta®	Vilanterol	Esmeron®	Rocurônio
Eloxatin®	Oxaliplatina	Euglucon®	Glibenclamida
Elugan®	Furosemida	Eunerpan®	Melperona
Emend®	Aprepitanto	Euphylong®	Teofilina
Emesan®	Difenidramina	Eusaprim®	Cotrimoxazol
Eminase®	Anisostreptase	Euthyrox®	Tireoxina
Emselex®	Darifenacina	Euthyrox®	Levotireoxina
Ena-Hexal®	Enalaprilate	Evista®	Raloxifeno
Enantone®	Leuprorrelina	Exelon®	Rivastigmina
Enbrel®	Etanercepte	Exitop®	Etoposídeo
Endak®	Carteolol	Exjade®	Deferasirox
Endoxan®	Ciclofosfamida	Exoderil®	Naftifina
Enoxor®	Enoxacino	Ezetrol®	Ezetimiba
Epivir®	Lamivudina		
F			
Fadul®	Famotidina	Fluimucil®	Acetilcisteína
Falicard®	Verapamil	Flutide®	Fluticasona
Falithrom®	Femprocumona	Folsan®	Ácido fólico
Famvir®	Fanciclovir	Foradil®	Formoterol
Farmorubicina®	Epirubicina	Forene®	Isoflurano

Tabela 47.4 Continuação

Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico
Faslodex®	Fulvestranto	Fortecortin®	Dexametasona
Fastject®	Epinefrina	Forteo®	Teriparatida
Fasturtec®	Rasburicase	Fortum®	Ceftazidima
Faustan®	Diazepam	Fosamax®	Alendronato
Favistan®	Tiamazol	Foscavir®	Foscarnete
Femara®	Letrozol	Fosinorm®	Fosinopril
Femoston®	Estradiol	Fragmin®	Dalteparina
Fenistil®	Dimetindeno	Fraxiparin®	Nadroparina
Fensum®	Paracetamol	5-FU®	Fluoruracila
Firin®	Norfloxacino	Fugerel®	Flutamida
Flagyl®	Metronidazol	Fumaderm®	Dimetilfumarato
Flotrin®	Terazosina	Futuril®	Citalopram
Fluctin®	Fluoxetina	Fuzeon®	Enfuvirtida
Fludara®	Fludarabina		
G			
Gabitril®	Tiagabina	GHRH®	Somatorrelina
Galvus®	Vildagliptina	Gittalun®	Doxilamina
Gastronerton®	Metoclopramida	Gityl®	Bromazepam
Gastroprotect®	Cimetidina	Gladem®	Sertralina
Gastrozepin®	Pirenzepina	Glaupax®	Acetazolamida
Gemzar®	Gencitabina	Glivec®	Imatinibe
Genotropin®	Somatotropina	Glucobay®	Acarbose
Gernebcin®	Tobramicina	Glucophage®	Metformina
Gevilon®	Genfibrozila	Gumbix®	Ácido 4-(aminometil) benzoico
H			
HAES®	Hetamido	Hoggar®	Doxilamina
Halcion®	Triazolam	Holoxan®	Ifosfamida
Haldol®	Haloperidol	Humalog®	Insulina lispro
Heitrin	Terazosina	Humatin®	Paromomicina
Hepsera®	Adefovir	Hycamtin®	Topotecana
Herceptin®	Trastuzumabe	Hypnomidate®	Etomidato
Higroton®	Clortalidona	Hypnorex®	Lítio, sal de
Hioscina®	Escopolamina		
I			
Ilomedin®	Iloprosta	Intal®	Cromoglicato
Imagran®	Sumatriptana	Integrilin®	Eptifibatida
Imodium®	Loperamida	Intron®	Interferon
Importal®	Lactilol	Invirase®	Saquinavir
Imukin®	Interferon	Invokana®	Canaglifozina
Imurek®	Azatioprina	Iopidine®	Apraclonidina

Tabela 47.4 Continuação

Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico
Infectoroxil®	Roxitromicina	Irtan®	Nedocromila
Infectostaph®	Dicloxacilina	Iscover®	Clopidogrel
Infectostaph®	Oxacilina	Isentress®	Raltegravir
Infectotrimet®	Trimetoprima	Isocillin®	Fenoxibenzilpenicilina
Inferax®	Interferon	Isoket®	Isossorbida, dinitrato de
Innohep®	Tinzaparina	Isoptin®	Verapamil
Inovelon®	Rufinamida	Isozid®	Isoniazida
Insidon®	Opipramol	Itracol®	Itraconazol
Inspra®	Eplerenona	Itrop®	Ipratrópio
Insuman®	Insulina humana	Ivemend®	Fosaprepitanto
J			
Jacutin N®	Aletrina I	Jardiance®	Empagliflozina
Jacutin®	Lindano	Jatroson®	Tranilcipromina
Januvia®	Sitagliptina		
K			
Kaletra®	Lopinavir	Ketek®	Telitromicina
Kalymin®	Piridostigmina	Kevatril®	Granisetrona
Kapanol®	Morfina	Kineret®	Anacina
Karvea®	Irbesartana	Kirim®	Bromocriptina
Kepinol®	Glibenclamida	Klacid®	Claritromicina
Kepivance®	Palifermin	Klinomycin®	Minociclina
Keppra®	Levetiracetam	Konakion®	Fitomenadiona
Kerlone®	Betaxolol		
L			
Lafol®	Ácido fólico	Lioresal®	Baclofeno
Lamictal®	Lamotrigina	Lipocol Merz®	Colestiramina
Lanico®	Digoxina	Lipo-Merz®	Etofibrato
Lanitop®	Metildigoxina	Liprolog®	Insulina lispro
Lansor®	Lansoprazol	Lisino®	Loratadina
Lantarel®	Metotrexato	Litak®	Cladribina
Lantus®	Insulina glargina	Litalir®	Hidroxicarbamida
Lariam®	Mefloquina	Loceryl®	Amorolfina
Lasix®	Furosemda	Locol®	Fluvastatina
Laxoberal®	Picossulfato de sódio	Loftan®	Flubutamol
Laxofalk®	Macrogol	Lomir®	Isradipino
Lefax®	Simeticona	Lonolox®	Minoxidil
Lendormin®	Brotizolam	Lophacomb B®	Hidroxicobalamina
Lenoxin®	Digoxina	Lopirin®	Captopril
Leponex®	Clozapina	Lopresor®	Metoprolol
Leukeran®	Clorambucila	Lorzaar®	Losartana
Leustatin®	Cladribina	Lucentis®	Ranibizumabe

Tabela 47.4 Continuação

Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico
Levemir®	Insulina detemir	Ludiomil®	Maprotilina
Levitra®	Vardenafila	Lumigan®	Bimatoprost
Levogynon®	Levonorgestrel	Luminal®	Fenobarbital
Lexotanil®	Bromazepam	Lutrel®	Gonadorelina
Librium®	Clordiazepóxido	Lyogen®	Flufenazina
Likuden®	Griseofulvina	Lyrika®	Pregabalina
Limptar®	Quinina	Lysthenon®	Succinilcolina
M			
Madopar®	Benserazida + L-dopa	Microlut®	Levonorgestrel
Mandofen®	Tamoxifeno	Midrum®	Tropicamida
Maniril®	Glibenclamida	Mimpara®	Cinacalcete
Marcoumar®	Femprocumona	Minirin®	Desmopressina
Matrifen	Fentanila	Minprostin E®	Dinoprostona
Maxalt®	Rizatriptana	Mivacron®	Mivacúrio
Meaverin®	Mepivacaína	Mizollen®	Mizolastina
Mectizan®	Ivermectina	Mobec®	Meloxicam
Medenol® comb.	Butizida	Modip®	Felodipino
Megacilin®	Fenoxibenzilpenicilina	Mogadan®	Nitrazepam
Megestat®	Megestrol	Molevac®	Pirvínio
Melleril®	Tioridazina	Mono-Embolex®	Certoparina
Menogon®	Menotropina	Monopur®	Isossorbida, mononitrato de
Mercuval®	Ácido dimercaptopropionossulfônico	Moronal®	Nistatina
Mestimon®	Piridostigmina	Motilium®	Domperidona
Metalcaptase®	Penicilamina	Movergan®	Selegilina
Metalyse®	Tenecteplase	Munobal®	Felodipino
Methergin®	Metilergometrina	Musaril®	Tetrazepam
Methizol®	Tiamazol	Myambutol®	Etambutol
Mevalotin®	Pravastatina	Myfungar®	Oxiconazol
Mevinacor®	Lovastatina	Mykontral®	Tioconazol
Mexitil®	Mexiletina	Mylepsinum®	Primidona
Micardis®	Telmisartana	Myrelan®	Bussulfano
N			
NAC®	Acetilcisteína	Nimotop®	Nimodipino
Nacon® comb.	Carbidopa	Nipruss®	Nitroprusseto de sódio
Nalador®	Sulprostona	Nitrosorbon®	Isossorbida, dinitrato de
Naramig®	Naratriptana	Nivadil®	Nilvadipina
Naropin®	Ropivacaína	Nizoral®	Cetoconazol
Nasivin®	Oximetazolina	Noctamid®	Lormetazepam
Natil®	Flunarizina	Nocutil®	Desmopressina
Natrilix®	Indapamida	Norcuron®	Vecurônio

Tabela 47.4 Continuação

Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico
Natulan®	Procarbazona	Norprolac®	Quinagolida
Navoban®	Tropisetrona	Norvasc®	Anlipidino
Nebacetin®	Bacitracina + neomicina	Norvir®	Ritonavir
Nebido®	Testosterona, undecanoato de	Novaldex®	Tamoxifeno
Nebile®	Nebivolol	Novalgin®	Dipirona
Nemexin®	Naltrexona	Novalgin®	Novaminsulfona
Neorecormon®	Epoetina	Novodigal®	Acetildigoxina
Neostig®	Neostigmina	NovoEight®	Alfaturoctocogue
Neotigason®	Acitretina	Novonorm®	Repaglinida
Nepresol®	Di-hidralazina	Novoprotect®	Amitriptilina
Neupro®	Rotigotina	Novorapid®	Insulina asparte
Neurontin®	Gabapentina	Noxafil®	Posaconazol
Nexavar®	Sorafenibe		
O			
Obsidan®	Propranolol	Orgalutran®	Ganirrelix
Octostim®	Desmopressina	Orgaran®	Danaparoide
Olynth®	Xilometazolina	Orthoclone®	Muromonabe CD3
Onkocristin®	Vincristina	Osmofundin®	Manitol
Optalidon®	Ibuprofeno	Osmosteril®	Manitol
Optidorm®	Zopiclona	Ostac®	Clodronato
Optipect®	Codeína	Osyrol®	Espironolactona
Orasthin®	Ocitocina	Otriven®	Xilometazolina
Orencia®	Abatacepte	Ovorest® (Komb)	Linestrenol
Orfiril®	Ácido valproico	Oxis®	Formoterol
P			
Pabal®	Carbetocina	Pleon®*	Salazossulfapiridina
Paediathrocin®	Eritromicina	Pletal®	Cilostazol
Paludrine®	Proguanil	Polamidon®	Metadona
Pamba®	Ácido 4-(aminometil) benzoico	Polamidon®	Levometaadona
Pantolax®	Succinilcolina	Posifenicol®	Cloranfenicol
Pantozol®	Pantoprazol	Pradaxa®	Dabigatrana
Parathion	Nitrostigmina	Pravasin®	Pravastatina
Pariet®	Rabeprazol	Pravidel®	Bromocriptina
Parkisan®	Budipino	Praxiten®	Oxazepam
Parkopan®	Triexifenidil	Prent®	Acebutolol
Parkotil®	Pergolida	Presinol®	Metildopa
Partusisten®	Fenoterol	Prevaryl®	Econazol
Pas-Fatol®	Ácido 4-aminossalicílico	Prial®	Ziconotida
Paspertin®	Metoclopramida	Primolut®	Noretisterona

Tabela 47.4 Continuação

Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico
Pegasys®	Peginterferon	Privin®	Nafazolina
Pegintron®	Interferon	Procoralan®	Ivabradina
Pegintron®	Peginterferon	Procurom®	Galopamil
Pentacarinat®	Pentamidina	Profact®	Busserrelina
Pentasa®	Mesalazina	Proglycem®	Diazóxido
Pentostam®	Estibogliconato de sódio	Prograf®	Tacrolimo
Pepdul®	Famotidina	Proluton®	Hidroxiprogesterona, caproato de
Petnidan®	Etossuximida	Propaphenin®	Clorpromazina
Petylyl®	Desipramina	Propecia®	Finasterida
Physiotens®	Moxonidina	Propicyl®	Propiltiouracila
Pidilat®	Nifedipino	Proscar®	Finasterida
PK-Merz®	Amantadina	Protelos®	Ranelato de estrôncio
Plaketar®	Ticlopidina	Protopic®	Tacrolimo
Planum®	Temazepam	Provas®	Valsartana
Platinex®	Cisplatina	Proxen®	Naproxeno
Plavix®	Clopidogrel	Pulmicort®	Budesonida
Plenaxis®	Abarrelix	Puti-Nethol®	Mercaptopurina
Pleon®	Sulfassalazina	Pyrafat®	Pirazinamida
Q			
Quantalan®	Colestiramina	Querto®	Carvedilol
Quensil®	Hidroxicloroquina	Quilonum®	Lítio, sal de
R			
Radedorm®	Felodipino	Resochin®	Cloroquina
Radiogardese®	Hexacianoferrato de ferro	Retrovir®	Zidovudina
Rapamune®	Sirolimo	Revatio®	Sildenafil
Rapylisin®	Reteplase	Revlimid®	Lenalidomida
Rasilez®	Alisquireno	Rheotromb®	Urocinase
Rebetol®	Ribavirina	Riamet®	Arteméter
Reductil®	Sibutramina	Riamet®	Lumefantrina + arteméter
Refludan®	Lepirudina	Ribocarbo®	Carboplatina
Refobacin®	Gentamicina	Ridaura®	Auranofina
Relefact®	Gonadorrelina	Rifa®	Rifampicina
Relenza®	Zanamivir	Riopan®	Magaldrato
Relpax®	Eletriptana	Risperdal®	Risperidona
Relvar®	Vilanterol	Ritalina®	Metilfenidato
Remergil®	Mirtazapina	Ritmonorm®	Propafenona
Remicade®	Infliximabe	Rivotril®	Clonazepam
Remid®	Alopurinol	Roaccutan®	Isotretinoína
Reminyl®	Galantamina	Rocaltrol®	Calcitriol
ReoPro®	Abciximabe	Rocephin®	Ceftriaxona

Tabela 47.4 Continuação

Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico
Requip®	Ropinirol	Roferon®	Interferon
Resmetan®	Temazepam	Rohypnol®	Flunitrazepam
S			
Sab simplex®	Dimeticona	Somatoline®	Lanreotida
Sabril®	Vigabatrina	Somavert®	Pegvisomanto
Salagen®	Pilocarpina	Sonata®	Zaleplona
Salofalk®	Mesalazina	Sortis®	Atorvastatina
Sanasthmyl®	Beclometasona	Sostril®	Ranitidina
Sandimmun®	Ciclosporina	Sotalex®	Sotalol
Sandostatin®	Octreotida	Soventol®	Bamipina
Saroten®	Amitriptilina	Spasmex®	Tróspio
Scandicain®	Mepivacaína	Spedra®	Afanafil
Sebivo®	Telbivudina	Spersacarpin®	Pilocarpina
Selectol®	Celiprolol	Spiriva®	Tiotrópio
Sempera®	Itraconazol	Spregal®	Bioaletrina
Serevent®	Salmeterol	Sprycel®	Dasatinibe
Seroxat®	Paroxetina	Staphylex®	Flucloxacilina
Sevorane®	Sevoflurano	Starlix®	Nateglinida
Sevredol®	Morfina	Stilnox®	Zolpidem
Sifrol®	Pramipexol	Strattera®	Atomoxetina
Sigaperidol®	Haloperidol	Streptase®	Estreptoquinase
Simdax®	Levosimendana	Striverdi®	Oladaterol
Simulect®	Basiliximabe	Sultanol®	Salbutamol
Singulair®	Montelucaste	Suprane®	Desflurano
Siofor®	Metformina	Suprenenina®	Epinefrina
Sirtral®	Carbamazepina	Sustiva®	Efavirenz
Sirturo®	Bedaquilina	Sutent®	Sunitinibe
Sobelin®	Clindamicina	Syntaris®	Flunisolida
Sol. azul de toluidina injetável	Tolônio, cloreto de	Syntocinon®	Ocitocina
Solvex®	Reboxetina	Syrea®	Hidroxycarbamida
T			
Tacerva®	Erlotinibe	Thyrogen®	Tireotrofina
Tagonis®	Paroxetina	Tiklyd®	Ticlopidina
Taloxa®	Felbamato	Timonil®	Carbamazepina
Tambocor®	Flecainida	Timox®	Oxcarbazepina
Tamiflu®	Oseltamivir	Tiorfan®	Racecadotril
Targocid®	Teicoplanina	Tirgon®	Bisacodil
Tarivid®	Ofloxacino	Tivicay®	Dolutegravir
Tasigna®	Nilotinibe	Tofranil®	Imipramina
Tasmar®	Tolcapona	Tolvin®	Mianserina

Tabela 47.4 Continuação

Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico
Tauredon®	Aurotiomalato de sódio	Topamax®	Topiramato
Tavegil®	Clemastina	Torem®	Torasemida
Tavor®	Lorazepam	Torisel®	Tensirolimo
Taxol®	Paclitaxel	Toxogonin®	Obidoxima
Taxotere®	Docetaxel	Tracleer®	Bosentana
Tazobac®	Piperacilina + tazobactam	Tracrium®	Atracúrio
Teclidera®	Dimetilfumarato	Tractosile®	Atosibana
Tegretal®	Carbamazepina	Tramal®	Tramadol
Telfast®	Fexofenadina	Trapanal®	Tiopental
Temgesic®	Buprenorfina	Trasacor®	Oxprenolol
Temodal®	Temozolamida	Travatan®	Travoprost
Tenormin®	Atenolol	Tresiba®	Insulina degludeca
Tensobon®	Captopril	Trevilor®	Venlafaxina
Terramycin®	Gentamicina	Triflumann®	Trifluridina
Testogel®	Testosterona	Trileptal®	Oxcarbazepina
Tetrillin®	Tetrizolina	Trinitrosan®	Glicerol, trinitrato de
Teveten®	Eprosartana	Trusopt®	Dorzolamida
Thelin®	Sitaxentana	Tussoret®	Codeína
Thevier®	Tireoxina	Tygacil®	Tigeciclina
Thevier®	Levotireoxina	Tyrosur®	Tireotricina
Thrombphob®	Heparina	Tysabri®	Natalizumabe
Thybon®	Liotironina (tri-iodotironina)		
U			
Udryk®	Trandolapril	Uromitexan®	Mesna
Ultracain®	Artecaína	Uro-nebacetin N®	Neomicina
Unacid®	Ampicilina + sulbactam	Uroxatral®	Alfuzosina
Unat®	Torasemida	Utrogest®	Progesterona
Urion®	Alfuzosina		
V			
Vagicilin®	Neomicina	Viagra®	Sildenafil
Vagifem®	Estradiol	Videx®	Didanosina
Valcyte®	Valganciclovir	Vigantol®	Colecalciferol (vitamina D ₃)
Valium®	Diazepam	Vigil®	Modafinila
Valtrex®	Valaciclovir	Viracept®	Nelfinavir
Vascal®	Isradipino	Viramune®	Nevirapina
Velcade®	Bortezomibe	Viridal®	Alprostadil
Vepesid®	Etoposídeo	Virunguent®	Idoxuridina
Vermox®	Mebendazol	Visken®	Pindolol
Vesdil®	Ramipril	Volon®	Triancinolona
Vesicur®	Solifenacina	Voltaren®	Diclofenaco

Tabela 47.4 Continuação

Nome comercial	Nome genérico	Nome comercial	Nome genérico
Vetren®	Heparina	Vomex®	Dimenidrinato
Vfend®	Voriconazol		
W			
Weimerquin®	Cloroquina	Wellvone®	Atovaquona
X			
Xanef®	Enalapril	Xolair®	Omalizumabe
Xelevia®	Sitagliptina	Xusal®	Levocetirizina
Xeloda®	Capecitabina	Xylocaína®	Lidocaína
Xenical®	Orlistate	Xylonest® (Comb.)	Felipressina
Xigris®	Dotrecogina	Xylonest®	Prilocaína
Ximovan®	Zopiclona		
Y			
Yal®	Sorbitol	Yondelis®	Trabectedina
Yentreve®	Duloxetina		
Z			
Zantic®	Ranitidina	Zolim®	Mizolastina
Zeffix®	Lamivudina	Zolof®	Sertralina
Zeldox®	Ziprasidona	Zometa®	Zoledronato
Zenapax®	Daclizumabe	Zostrum®	Idoxuridina
Zentropil®	Fenitoína	Zovirax®	Aciclovir
Zerit®	Estavudina	Zyban®	Bupropiona
Zienam®	Imipeném + cilastatina	Zyloric®	Alopurinol
Zithromax®	Azitromicina	Zyprexa®	Olanzapina
Zocor®	Sinvastatina	Zyrtec®	Cetirizina
Zofran®	Ondansetrona	Zytrim®	Azatioprina
Zoladex®	Gosserelelina	Zyvoxid®	Linezolida

Índice

A

- Abarelix, 246
 Abatacepte, 304
 Abciximabe, 21, 166
 Abiraterona, 246
 Aborto, 342
 Absorção, 28, 62
 – enteral, 38
 Absorção de alimentos, regulação da, 352
 Acarbose, 262
 Acenocumamol, 160
 Acetaminofeno, ver Paracetamol
 Acetazolamida, 178
 Acetilcoenzima A, 120
 Acetilcolina (ACh), 118
 – tipos de receptores, 118
 – – nicotínicos, 120
 – vesículas, 194
 Acetilcolinesterase (AChE), 120, 122, 192
 – desacetilação da AChE, 122
 – descarbaminoilação, 122
 – desfosforilação da AChE, 122
 – fosforilada, reativação, 310
 Acetildigoxina, 330
 Aciclovir, 286
 Ácido acetilsalicílico, 18, 166, 202
 – efeito pré-sistêmico, 166
 – lisinato de, 340
 Ácido aminopenicilânico, 268
 Ácido araquidônico, 200
 Ácido clavulânico, 270
 Ácido dimercaptopropanosulfônico, 308
 Ácido fólico, 154
 – profilaxia, 154
 Ácido gama-aminobutírico, ver GABA (ácido γ -aminobutírico)
 Ácido glutamínico, 134
 Ácido p-aminobenzoico (PABA), 272
 Ácido p-aminometilbenzoico (PAMBA), 164
 Ácido salicílico, 18
 Ácido tetraidrofólico, inibidor de síntese, 272
 Ácido tranexâmico, 164
 Ácido úrico, concentração no sangue, 350
 Ácido valproico, 230
 Acidúrio, 124
 Acoplamento eletromecânico, 146
 ACTH, 236
 Acúmulo, 68
 Adalimumabe, 360
 Adefovir-dipivoxil, 286
 Adenilatociclase, 84
 Adesão do paciente, 66
 Adiuretica, ver Hormônio antidiurético (ADH)
 Adrenalina, ver Epinefrina
 Adrenoceptores, 104
 – acoplados à proteína G, 110
 – subtipos, 106
 Adriamicina, ver Doxorubicina
 Aerosol, 30
 Afinidade, 74, 78
 Aflibercepte, 21
 Agomelatina, 228
 Agonista, 78
 – inverso, 78
 – parcial, 78
 Agonistas α -adrenérgicos, 114
 Antagonistas α -adrenérgicos, 114
 Antagonistas β -adrenérgicos, 116
 Antagonistas muscarínicos, 118, 120
 Aids, 288
 AIVT (Anestesia intravenosa total), 216, 220
 Ajmalina, 136
 Alcaloide, 16
 Alcaloides da vinca, 296
 Alcaloides do ergot, 144
 Álcool, abuso do, 318
 – na gestação, 318
 – gastrite, 318
 – miocardiopatia, 318
 – polineuropatia, 318
 Alcoolismo, 318
 – tratamento do, 318
 Aldesleucina, 300
 Aldosterona, 176, 242
 – antagonistas da, 174, 180, 330
 Alendronato, 348
 Alergia, antagonistas dos mediadores de, 354
 Aletrina, 290
 Alfentanila, 214
 Alfuzosina, 114
 Alisquiro, 142
 Alopurinol, 298, 350
 Alprazolam, 222
 Alprostadil, 136
 Alteplase, 164
 Alucinações, 312
 Alumínio, silicato de, 188
 Alzheimer, doença de, 122
 Amamentação e fármacos, 94
 Amantadina, 286, 334
 Ambrisentana, 136
 Amebíase, 294
 Amifampridina, 190
 Amilorida, 180
 Aminoglicosídeo, 276, 278
 Amiodarona, 152
 Amitriptilina, 196, 228
 Amorolfina, 282
 Amoxicilina, 270
 Ampicilina, 270
 Amprenavir, 288
 Anabólicos, 246
 – como *doping*, 246
 Anacina, 21, 304, 360
 Analgésicos, 200
 – antipiréticos, 200
 Anandamida, 312, 352
 Anastrozol, 254
 Andrógeno, 246
 – antagonista de receptor, 246
 Androsterona, 246
 Anel betalactâmico, 268
 Anemia, tratamento da, 154
 Anemias, falta de ferro em, 156
 Anestesia combinada, 216
 Anestesia dissociativa, 220
 – intravenosa total (AIVT), 216
 Anestesia local, 204
 Anestesia regional, 216
 Anestésicos inalatórios, 218
 Anestésicos injetáveis, 216, 220
 Anestésicos locais,
 – estrutura química, 206
 – difusão, 206
 – efeitos adversos, 204, 208
 – mecanismo de ação, 204
 Anfebutamona, 314

- Anfetamina, 112
 – derivados, 312
 Anfoterina B, 282
 Angina de peito, 324
 Angiotensina, antagonistas, 330
 Angiotensina II, antagonistas de receptor, 136, 142
 Anidulafungina, 282
 Anlodipino, 140, 326
 Anoréticos, 352
 Antagonismo alostérico, 78
 – competitivo, 78
 – funcional, 78
 Antagonistas de cálcio, di-hidropiridinas, 322
 Antagonista de receptor ADP, 166
 Antiácidos, 184
 Antiandrógeno, 246
 Antianêmicos, 154
 Antianginosos, 326
 Antiarrítmicos, 150, 152
 Antiarrítmicos bloqueadores de canais de K⁺, 152
 Antibacterianos, locais de ação, 266
 Antibacterianos formadores de poros, 272
 Antibióticos,
 – citostáticos, 298
 – de espectro amplo, 256
 – de espectro estreito, 266
 – lactâmicos, 268
 – poliénicos, 282
 – polipeptídicos, 272
 Anticoagulantes orais, 160
 Anticolinérgicos, 334
 Anticoncepcionais, 250
 Antidepressivos, 226
 – efeitos adversos, 228
 Antidepressivos tricíclicos, 228
 Antidiabéticos orais, 262
 – tipo sulfonamida, 262
 Antidiarreicos, 188
 Antídotos, 308
 Antieméticos, 342
 Antiepilépticos, 336
 Antiestrogênios, mecanismos dos, 252
 Antiflogísticos não esteroide, 200, 350
 Antígeno, 90
 Anti-helmínticos, 290
 Anti-histamínicos H₁, 130
 Anti-histamínicos H₂, 184
 Anti-inflamatórios não esteroides, 200, 350
 Antimetabólicos, virustáticos, 284
 Antimicóticos, 282
 Antimicóticos azol, 160
 Antineoplásicos, mecanismos de ação dos, 302
 Antiparkinsonianos, fármacos, 334
 Antitrombóticos, 166
 Antivirais, fármacos, 284
 Antraquinona ativa no intestino grosso, 186
 Apetite,
 – centro, 352
 – inibidores, 352
 Apixabana, 158
 Apomorina, 128
 Apraclonidina, 114
 Aprepitanto, 134, 298, 342
 Aquaporina, 176
 Aracnida, 290
 Área postrema, quimiorreceptores da, 342
Areca catechu, 122
 Arecolina, 122
 Aripripazol, 234
 Aromatase, 254
 – inibidores, 254
 Arteméter, 292
 Articaína, 208
 Artrite reumatoide, 360
 Asenapina, 230
 Asma brônquica, 356
 Atenolol, 61, 116
 Ativação do simpático, 102
 Atomoxetina, 112
 Atopia, 354
 Atorvastatina, 44, 172
 Atosibana, 144
 Atovaquona, 292
 Atração eletrostática, 76
 Atracúrio, 194
Atropa belladonna, 18
 Atropina, 18, 118, 124
 – intoxicação por, 126
 Aurotiomalato, 360
 Avanavil, 136
 Azacitidina, 298
 Azatioprina, 298, 304, 360, 362, 364
 Azilsartana, 142
 Azitromicina, 278
 Aztreonam, 270
- B**
 Bacitracina, 268, 270
 Baclofeno, 130, 190
 Bampina, 130
 Barreira hematencefálica, 40
 Barreira mucosa, parede intestinal, 362
 Barreira sangue-testículo, 40
 Barreiras sangue-tecido, 40
 Basiliximabe, 21, 304
 Bateman, função de, 64
 Bazedoxifeno, 252
 Beclometasona, dipropionato de, 244
 Bedaquilina, 280
 Benazeprila, 142
 Benserazida, 334
 Benzbromarona, 350
 Benzilbenzoato, 290
 Benzilpenicilina, 268
 Benzilpenicilina benzatina, 268
 Benzilpiperazina, 312
 Benzilpenicilina procaína, 268
 Benzocaína, 208
 Benzodiazepina, 222
 – alterações de personalidade, 222
 – antagonistas, 222
 – biotransformação, 224
 – epilepsia, 336
 – potencial de dependência, 224
 – tempo de eliminação, 224
 Benzotiadiazina, diurético, 178
 Bevacizumabe, 21, 300, 302
 Bezafibrato, 172
 BfArM, 22
 Bicalutamida, 246
 Bicarbonato de sódio, 184
 Bilastina, 130
 Bilharziose, 294
 Bimatoprost, 346
 Bioletrina, 290
 Bioativação, 52
 Biodisponibilidade, 64

Bioequivalência, 64
 Biossimilar, 20, 26
 Biotransformação, 52
 – polimorfismo, 50, 96
 Biperideno, 334
 Bisacodil, 186
 Bisfosfonato, 348
 Bisoprolol, 116
 Bivalirudina, 158
 Bleomicina, 298
 Betabloqueadores, 326, 330
 – efeitos adversos, 116
 – efeitos terapêuticos, 116
 Bloqueio de mucosa, 156
 Boceprevir, 286
 Bomba de efluxo, 38
 Bomba de prótons, inibidores de, 184
 Bombas iônicas, 38
 Bortezomibe, 300
 Bosentana, 136
 Bradicardia sinusal, 150
 Brimonidina, 111, 114, 346
 Brinzolamida, 346
 Bromocriptina, 128, 144, 236, 334
 Broncodilatação, 106
 Bronquite obstrutiva crônica, 358
 Brotizolam, 222, 224, 344
 Bucal, 34
 Budesonida, 61, 244, 362
 Bufotenina, 312
 Buprenorfina, 210
 Bupropiona, 314
 Busserrelina, 236, 246
 Bussulfano, 298
N-Butilescopolamina, 124
 Butirofenona, 232

C

Cabergolina, 128, 334
 Calazar, 294
 Calcifediol, 264
 Calcineurina, 306
 Cálcio, antagonistas de, 140, 326
 – catanfillico, 140
 – di-hidropiridina, 322
 – homeostasia, 264
 – profilaxia, 348
 Calcitonina, 264, 348
 Calcitriol, 264

Câmara anterior, estímulo ao efluxo, 346
 – redução da produção, 346
 Canabinoide, 312
 Canais iônicos, 38
 – bombas, 38
 Canamicina, 278
 Candesartana, 142
Candida albicans, 282
 Canrenona, 180
 Capecitabina, 298
 Cápsula, 28
 Captopril, 142
 Carbacol, 122
 Carbamato, 122
 Carbamazepina, 230
 Carbetocina, 144
 Carbídopa, 334
 Carboanidratase, inibidor de, 178
 Carboplatina, 298
 Cardíosteroide, 148
 Carfentanila, 16, 214
 Carvão medicinal, 188
 Carvedilol, 116
 Caspofungina, 282
 Catatonía, 232
 Catecolaminas,
 – efeitos na árvore respiratória, 106
 – efeitos na musculatura lisa, 106
 – efeitos no coração, 106
 – efeitos no útero, 106
 – metabolismo, 106, 108
 Catecolamina-*O*-metiltransferase (COMT), inibidor de, 334
 CE₅₀, 72
 Cefalexina, 270
 Cefalosporina, 268, 270
 Cefalosporinase, 270
 Cefotaxima, 270
 Ceftazidima, 270
 Ceftriaxona, 270
 Celecoxibe, 202
 Células endoteliais fenestradas, 40
 Centro bulbar do vômito, 342
 Cerivastatina, 172
 Certolizumabe, 360
 Certoparina, 162
 Cetamina, 220

Cetirizina, 130
 Cetrorrelax, 236
 Cetuximabe, 300
 Choque séptico, 332
 – tratamento da hipotensão, 332
 Cianeto, intoxicação por, antidoto para, 310
 Cianocobalamina, 154
 Ciclofosfamida, 298, 304, 360
 Cicloguanil, 292
 Ciclosporina A, 54, 304, 306
 – cinética, 306
 – efeitos adversos, 306
 Cicloxigenases, 198
 – isoformas, 202
 Cigarros, hábito do fumo, 314, 316
 Cilostazol, 136
 Cimetidina, 130, 184
 Cinacalcete, 264
 Cinética linear, 86
 Cinetoses, 342
 Ciprofloxacina, 274
 Ciproterona, 246
 Ciproterona, acetato de, 246
 Circulação êntero-hepática, 56
 Cirrose hepática, alcoólica, 318
 Cisplatina, 298
 Citarabina, 298
 Citocromo P450, 50, 54
 Citocromoxidasas, 60
 Citalopram, 228
 Citostáticos, 296
 – ação mutagênica, 296
 – alquilantes, 298
 – efeitos adversos típicos, 296
 – êmese, 342
 – resistência, 302
 Citostáticos alquilantes, 298
 Cladribina, 298
 Claritromicina, 278
 Classificação da NYHA, 330
 Clemastina, 130
 Clevidipina, 140
 Clindamicina, 278
 Clofazimina, 280
 Clofibrato, 172
 Clometiazol, 318
 Clomifeno, 252
 Clonazepam, 190
 Clonidina, 111, 114, 346

- Clopidogrel, 166
 Clorambucila, 298
 Cloranfenicol, 276, 278
 Clordiazepóxido, 224
 Clormadinona, acetato de, 248
 Clorfenotano, 290
 Cloroquina, 292, 294, 360
 Clorpromazina, 232
 Clortalidona, 178
Clostridium botulinum, 194
 Clotrimazol, 282
 Clozapina, 234
 Cobicistate, 54
 Cocaína, 112
 – vício, 112
 Codeína, 16, 210
 Colchicina, 8, 350
Colchicum autumnale, 18
 Colecalciferol, 264
 Colesevelam, 172
 Colestiramina, 172, 188
 Colina-acetiltransferase, 120
 Colinesterase sérica, 120
 Colírio, 346
 Colistina, 272
 Colite ulcerosa, 188, 362
 Coma diabético hiperglicêmico, 258
 Competição nas ligações às proteínas, 48
 Comprimido tipo matriz, 28
 Comprimidos revestidos, 28
 Concentração plasmática, curvas de, 64
 Concentração plasmática com dosificações irregulares, 66
 Constante de dissociação de equilíbrio, 74
 Contraceptivos orais, 250
 Contracorrente, sistema de multiplicação de, 176
Convallaria majalis, 18
 Convulsões febris em crianças, 338
 Corifolitropina α , 250
 Corpo amarelo, 248
 Corticoliberina, 236
 Corticotrofina, 236
 Cortisol, 242, 244
 Cotrimoxazol, 188, 272
 COX-1, 198
 – inibidores da, 202
 COX-2, 198
 – inibidores da, 202
 – indução, 332
 Creme, 32
 Cristrose, 18
 Cromoglicato, 130, 254, 356
 Cumarina, 158, 160
 – efeitos adversos, 160
 Curvas concentração-ligação, 74
 CYP,
 – inibidores, 54
 – indutores, 54
 – interações, 54
 – isoenzimas, 54
D
 Dabigatran, 158
 Dacarbazina, 298
 Dalteparina, 162
 Danaparoiide, 162
 Dantroleno, 194
 Dapaglifozina, 262
 Dapsona, 280
 Daptomicina, 272
 Darbepoetina, 154
 – alfa, 168
 Darifenacina, 124
 Darunavir, 288
 Dasatinibe, 302
 Daunorrubicina, 298
 DDT, 290
 DE₅₀, 72
 Debrisoquina-esparteína, polimorfismo da, 96
 Decametônio, 192
 Decitabina, 298
 Deferasirox, 308
Delirium tremens, 318
 Denosumabe, 348
 Depressão,
 – endógena, 226
 – neurótica, 210
 – reativa, 210
 Depuração (*clearance*), 62
 Dermatológicos, 32
 – como veículo de fármacos, 32
 Desalquilação, 52
 Desarilação, 52
 Descarboxilação da AChE, 122
 Desferroxamina, 308
 Desflurano, 218
 Desfosforilação da AChE, 122
 Desintegração, 28
 Desipramina, 112, 228
 Desloratadina, 130
 Desmopressina, 180
 Desogestrel, 248, 250
 Dexametasona, 244, 298, 342
 Dexanfetamina, 112
 Dexmedetomidina, 80, 81, 114
 Diabetes melito, 256
 – tratamento, 258
 Diabetes melito tipo 2, 260
 Diacilglicerina, 84
 Diamorfina, 212
 Diastereoisômero, 80
 Diazepam, 222, 328
 – degradação, 224
 Diazóxido, 136
 Dibotermína, 348
 Diclofenaco, 61, 202, 340, 350
 Didanosina, 288
 Dietilamida do ácido lisérgico (LSD), 132, 144, 312
 Dietilcarbamazepina, 294
 Dietiléter, 216
 Difendramina, 342, 344
 Difusão, 42
 – barreiras de, 36
Digitalis,
 – *lanata*, 18
 – *purpurea*, 18
 Digitálicos, glicosídeos, 330
 Digitálicos, intoxicação por, tratamento, 148
 Digitoxina, 148, 330
 Digoxina, 18, 148, 330
 Di-hidroartemesimina, 292
 Di-hidropiridina, derivado de, 140
 Di-hidroxiifenilalanina (L-dopa), 334
 Dilatação brônquica, 144
 Diltiazem, 140, 326
 Dimenidrinato, 130
 Dimercaprol, 308
 Dimetilaminofenol na intoxicação por cianeto, 310
 Dimetildioximetanfetamina, 312
 Dimetindeno, 130
 Dintrato de isossorbida, 138, 326

Dinoprostona, 144, 198
 Discinesia precoce, 234
 Discinesia tardia, 234
 Disfunção erétil, 136
 Dissolução, 28
 Distribuição,
 – compartimentos de, 46
 – volume de, 46
 Distúrbio bipolar, 230
 Diuréticos, 174, 330
 – associação que poupa potássio, 322
 – efeitos adversos, 174
 – osmóticos, 176
 – que poupam potássio, 180
 – tiazídico, 322
 – tipo sulfonamida, 178
 Diuréticos de alça, 174, 178
 DNA,
 – inibidores da função, 274
 – inibidores da síntese, 298
 Dobutamina, 111
 Docetaxel, 296
 Doença de Alzheimer, 122
 Doença de Chagas, 294
 Doença de Crohn, 188, 362
 Doença de Parkinson, 334
 Doença do sono, 294
 Doenças autoimunes, 304
 Doenças inflamatórias intestinais crônicas, 362
 Doenças tropicais, 294
 Domperidona, 340, 342
 Donepezila, 122
 L-Dopa, 334
 Dopa-descarboxilase, inibidores de, 334
 Dopamina, 128
 – agonistas de, 128
 – agonistas de receptor D₂, 236
 – deficiência na doença de Parkinson, 334
 – receptores de, 128
 Dores, 196
 – condução, 196
 – neuropáticas, 196
 – origem, 196
 Doripeném, 270
 Dorzolamida, 178, 346
 Dosagem excessiva, 88
 Dose de saturação, 68
 Doxazosina, 114
 Doxiciclina, 276

Doxilamina, 344
 Doxorubicina, 298
 DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica), 358
 Drágeas, 28
 Drenagem uveoescleral, 346
 Droga, 16
 Dronedarona, 152
 Droperidol, 216
 D-Tubocurarina, 118, 194
 Duloxetina, 124, 132
 Dutasterida, 246

E

Ebastina, 130
 ECA (enzima conversora da angiotensina), 142
 ECA, inibidores da, 136, 142, 322, 330
 Econazol, 282
 Ecstasy, 312
 Ectoparasitas, fármacos contra, 220
 Eczema de contato, 90
 Efavirenz, 288
 Efedrina, 112
 Efeito bactericida, 266
 Efeito bacteriostático, 266
 Efeitos adversos extrapiramidais, 232
 Efeitos indesejados dos fármacos, 88
 Eicosanoide, 198
 Elefantíase, 294
 Eliminação, 64
 – características, 68
 – hepática, 62
 – pré-sistêmica, 60
 – renal, 62
 Eltrombopague, 168
 Elvitegravir, 54, 288
 EMA (Agência Europeia de Medicamentos), 22
 Êmese, 342
 Emetina, 294
 Emodina, 186
 Enalapril, 142
 Enantiômero, 80
 Enantiosseletividade, 80
 – inversa, 80
 Endoparasitas, fármacos contra, 290
 Endoxifeno, 96
 Endocitose mediada por receptor, 42
 Enflurano, 218
 Enfuvirtida, 288
 Enoxacina, 274
 Enoxaparina, 162
 Entacapona, 112, 324
Entamoeba histolytica, 294
 Entecavir, 286
 Entorpecentes, 312
 Envenenamento, 318, ver também Intoxicações
 Enxaqueca, 340
 Enzalutamida, 246
 Enzima hepática, 50
 Epilepsia, profilaxia, 336
 Epinefrina, 110, 354
 Epipodofilotoxina, 298
 Epirubicina, 298
 Epitélio estratificado, 38
 Eplerenona, 180, 330
 Epoetina, 154, 168
 Epóxido, 52
 Eprosartana, 142
 Eptifibatida, 166
 Eptodermina, 348
 Equilíbrio de acúmulo, 66
 Equilíbrio hidroeletrolítico, 182
 Ergometrina, 144
 Ergotamina, 144
 Eritromicina, 278
 Eritropoietina, 21, 154, 168
 Eritropoiese, 154
 Erlotinibe, 300
 Erva-de-são-joão, 54, 92, 226
 Esclerose coronária, angina de esforço, 324
 Esclerose múltipla, 364
 Escopolamina, 18, 126, 342
 Esomeprazol, 184
 Espaço de Disse, 40
 Espasmo coronário, angina de repouso, 324
 Espasmólise, 144
 Espironolactona, 180, 330
 Esquistossomíase, 294
 Esquizofrenia, 232, 234
 Estabilizadores de mastócitos, 130, 354
 Estado epilético, 336, 338
 Estatina, 172
 Estavudina, 288
 Estibogliconato, 294
 Estradiol, 248

Estreptocinase, 164
 Estreptomicina, 278, 280
 Estricnina, 190
 Estriol, 248
 Estrogênio, 248
 – antagonista de receptor, 252
 – diminuição da síntese óssea, 248
 – modulador seletivo de receptor (MSRE), 252
 – preparados, 248
 Estroma, eutireoidismo, 238
 Estrona, 248
 Estrôncio, cátions, depósito nos ossos, 348
 – ranelato de, 348
 Estrutura-atividade, relações, 110
 Etambutol, 280
 Etanercepte, 360
 Etanol, eliminação do, 62
 – efeitos, 310
 Etilefrina, 110
 Etinilestradiol, 248
 Etiniltosterona, 248
 Etisterona, 248
 Etomidato, 220
 Etoposídeo, 298
 Etoricoxibe, 202
Euonymus europaeus, 18
 Everolimo, 306
 Evolução exponencial da concentração, 62
 Exantema fixo, 92
 Exantema maculopapuloso, 92
 Excesso de peso/massa corporal, 352
 – problema psicossocial, 352
 Excreção renal de fármacos, 48
 Exemestano, 254
 Exenatida, 262
 Ezetimiba, 172

F

Falência múltipla de órgãos, 332
 Famotidina, 184
 Farmacocinética, 16, 22
 Farmacodinâmica, 16
 – variações genéticas, 96
 Farmacogenética, 70, 96

Farmacologia, história da, 14
 Farmacologia clínica, 70
 Fármacos,
 – biotransformações, 50, 52
 – interações, 44, 54
 – transportador, 44
 Farmacovigilância, 22
 Fatores de coagulação, 158
 – dependentes de vitamina K, 160
 Febuxostate, 350
 Felipressina, 180, 206
 Felodipino, 140
 Femprocumona, 160
 Fenilefrina, 111, 114
 Fenitoína, 338
 Fenobarbital, 338
 Fenofibrato, 172
 Fenoterol, 110, 111, 144, 354, 356, 358
 Fenotiazina, 232
 Fenoxibenzamina, 114
 Fenoximetilpenicilina, 270
 Fentanila, 16, 210, 214, 216
 – adesivo, 212
 Fentolamina, 114
 Ferro,
 – ligações Fe^{2+} , uso oral, 156
 – ligações Fe^{3+} , uso parenteral, 156
 – gliconato, 156
 – succinato, 156
 – sulfato, 156
 Fesoterodina, 124
 Fexofenadina, 130
 Fibrilação atrial, 152
 Fibrinolíticos, 158, 164
 Fidaxomicina, 274
 Filariose, 294
 Filgrastim, 168, 298
 Filtração glomerular, 58
 Finasterida, 246
 Fingolimode, 364
 Fisostigmina, 122
 Fitoterápicos, ritual para dormir, 344
 Flecaína, 150, 152
 Flucitosina, 282
 Flucloxacilina, 270
 Fluconazol, 282
 Fludarabina, 298
 Fludrocortisona, 242
 Flufenazina, 232
 – decanoato de, 234

Flumazenil, 222, 334
 Flunisolida, 244
 Flunitrazepam, 224
 Fluoruracila, 298
 Fluoxetina, 132, 228
 Flutamida, 246
 Fluticasona, propionato de, 244
 Fluvastatina, 172
 Fomepizol, 318
 Fondaparinux, 162
 Formestano, 254
 Formoterol, 111, 356
 Fosfoprepitanto, 342
 Foscarnete, 286
 Fosfatase mTOR, 306
 Fosfodiesterase (PDE5), 136
 Fosfolípidos, 36
 – dupla membrana, 36
 Fotossensibilização, 92
 Fulvestranto, 252
 Fumo,
 – fármacos para abandonar o hábito de, 314
 – durante a gestação, 316
 – tosse por, risco de carcinoma brônquica, 302
 Furosema, 61, 178
 Fuso mitótico, lesão do, 296

G

GABA (ácido γ -aminobutírico), 134
 – interneurônio inibidor, 190
 – receptores de, 134, 222
 Gabapentina, 196
 Galantamina, 122
 Ganciclovir, 286
 Ganirelix, 236
 Gás hilarante, 218
 Gemeprost, 198
 Gencitabina, 298
 Genéricos, 26
 Genfibrozila, 172
 Gentamicina, 278
 Gestação e fármacos, 94
 Gestagênios, 248, 250
 – antagonistas no receptor, 252
 – modulador no receptor, 252
 Gestodeno, 248, 250
 Girase, inibidores da, 274
 Glatirâmer, acetato de, 304, 364

Glauber, sal de (sulfato de sódio), 186
 Glaucoma, 346
 Glaucoma de ângulo estreito, 346
 Glibenclamida, 262
 Glicina, interneurônio inibidor, 190
 Glicocorticoide, 242, 304, 354, 356, 360
 – efeitos, 244
 – efeitos adversos, 244
 – tratamento de substituição, 242
 – uso local, 244
 Glicogenólise, 108
 Glicoproteína IIb/IIIa, 166
 Glicoproteína P, 38, 40, 44, 60
 Glicosídeos cardíacos, 148
 Glicuroniltransferase hepática, 50
 Glimepirida, 262
 Glitazona, 262
 Glutamato, receptores, 134
 – interneurônio estimulante, 190
 GnRH-antagonistas, 246
 GnRH-superagonistas, 246
 Golimumabe, 360
 Gonadolibarina, 236
 Gonadorelina, 236
 Gonadotrofina, 248
 – aumento da secreção, 250
 Gonadotrofina coriônica, 250
 Gota, 350
 Gotas oftálmicas, 346
 GPCRs (receptores acoplados à proteína G), 82, 84
 Gram-negativos, 268
 Granisetrona, 342
 Griseofulvina, 282

H

Haloperidol, 232, 318, 342
 – decanoato de, 234
 Halotano, 218
 Hanseníase, 280
 Hapteno, 90
 Haxixe, 312
 Hebefrenia, 232
 Hefastina, 156
Helicobacter pylori, 184
Helleborus niger, 18

Heme, proteína de transporte, 156
 Hemeoxigenase, 156
 Hemossiderose, 156
 Homeostasia, 158
 – do K⁺, 182
 Homeostasia do Na, 182
 Heparina, 162, 328
 – de baixa massa molecular, 162
 – efeitos adversos, 162
 – indicações, 162
 – mecanismo de ação, 162
 Hepatite viral, fármacos contra, 286
 Hepcidina, 152
Heracleum sphondylium, 92
 Heroína, 212
 – vício, 212
 Hetamido, deficiência de volume, 168
 Hexacianoferato na intoxicação por tálio, 310
 Hexaclorocicloexano, 290
 Hidroclorotiazida, 178
 Hidrogel, 32
 Hidrólise, 52
 Hidromorфона, 210
 Hidroxicobalamina, 154
 – na intoxicação por cianeto, 310
 Hidroxicumarina, 160
 Hidroxilação, reações de, 52
 Hidroxilases, função mista, 50
 Hidroxitriptamina (5-HT, serotonina), 132
 Hidroxiureia, 298
 Hiperacidez, 184
 Hipercalemia, 264
 Hiperlipidemia, 170
 Hiperlipoproteinemia, 170
 Hipernatremia, 182
 Hiperplasia prostática benigna, 114
 Hiperpotassemia (hipercalcemia), 182
 Hipersensibilidade, 88
 Hipertensão, 322
 – tratamento combinado, 322
 Hipertensão pulmonar, 136
 Hipertireose, 240
 Hiperuricemia, redução de, 350

Hipnóticos, 344
 Hipoglicemia, 258
 Hipolipemiante, 170
 Hiponatremia, 182
 Hipopotassemia (hipocalcemia), 182
 Hipotireose, tratamento de substituição, 238
 Hirudina, 158
Hirudo medicinalis, 158
 Histamina, 130
 – bloqueio do receptor, 354
 HIV, 288
 HIV inibidor de protease, 288
 Homeopáticos, rituais do sono, 344
 Homeostasia do K⁺, 182
 Hormônio antidiurético (ADH), 180
 Hormônio foliculostimulante (FSH), 248
 Hormônio luteinizante (LH), 348
 Hormônios liberadores hipotalâmicos, 236
 Hormônios, hipófise, 220
 Hormônios,
 – hipofisários, 236
 – hipotalâmicos, 236
 – locais, 198
 – luteinizantes, 248
 Humoraquoso,
 – drenagem, 346
 – produção, 346
Hypericum perforatum, 92

I

Ibuprofeno, 202, 340
 Idarubicina, 298
 Ifosfamida, 298
 IgE, inativação de, 354
 Leite terminal, 362
 Iloprost, 136
 IL-1RA, 21
 Imatinibe, 96, 300, 306
 Imidazol, derivados, antimicrobicos, 282
 Imiglucerase, 21
 Imipeném, 270
 Imipramina, 228
 Imunoterapia específica, 354
 Inalação, 30, 34
 Incretina-miméticos, 262
 Indacaterol, 111, 358

- Indapamida, 178
 Índice de massa corporal (IMC), 352
 Índice terapêutico, 88
 Indinavir, 288
 Indometacina, 202, 350
 Indução enzimática, 50
 Infarto cardíaco, 328
 Infecções bacterianas, tratamento de, 266
 Infliximabe, 360, 362
 Influenza (gripe), vírus da, 286
 Inibidor seletivo da recaptação da serotonina e da norepinefrina (ISRSN), 228
 Inibidores da cascata de coagulação, 158
 Inibidores da 5 α -redutase, 246
 Inibidores de aglutinação de plaquetas, 158
 Inibidores de monoaminoxidase, 112, 334
 Inibidores de neuraminidase, 286
 Inibidores de síntese de ácido tetraidrófilo, 272
 Inibidores de síntese de parede celular, 268
 Inibidores de síntese de proteínas, 276
 Inibidores de síntese de RNA, 298
 Inibidores do fator Xa/IIa, 158
 Inibidores
 – nucleosídicos, 288
 – não nucleosídicos, 288
 Inseticidas, 290
 Insônia, 344
 Insuficiência muscular cardíaca crônica, 330
 Insulina, 256
 – asparto, 256
 – detemir, 256
 – efeitos indesejados, 258
 – glargina, 256
 – glulisina, 256
 – lispro, 256
 – solução, 256
 – mutantes, 256
 – preparações, 256
 – resistência, 260
 – substituição, 258
 – suspensões, 256
 Insulina humana, 21, 256
 Insulina de ação postergada, 256
 Interação hidrofóbica, 76
 Interação íon-íon, 76
 Interações dipolo-dipolo, 76
 Interferon, 284
 – alfa, 286
 – beta, 364
 Intervalo de doses, 68
 Intoxicação, 318
 Intoxicações,
 – antídotos, 308
 – medidas sintomáticas, 308
 Intramuscular, 34
 Intravenoso, 34
 Invasão, 64
 Iodo radiativo, 240
 Ipratrópio, 124, 144, 358
 Irbesartana, 142
 Irinotecano, 298
 Isoflurano, 218
 Isoniazida, 280
 Isoprenalina, 110
 Isossorbida, nitrato de, 138, 326
 Isossorbida, mononitrato de, 138, 326
 Isradipino, 140
 Itraconazol, 44, 282
 Ivabradina, 150, 326
 Ivacaftor, 96
 Ivermectina, 294
- L**
 Lactulose, 186
 Lamivudina, 286, 288
 Lamotrigina, 230, 336
 Latanoprost, 346
 Lanreotida, 236
 Lansoprazol, 184
 Lapatinibe, 302
 Lasofoxifeno, 252
 Lauromacrogol, 208
 Laxantes, 184
 L-Dopa, 334
 Leflunomida, 360
 Leishmaniose, 294
 Lenalidomida, 300
 Lenograstim, 168, 298
 Lepirudina, 158
 Letrozol, 254
 Leucoencefalopatia multifocal, 364
 Leucócitos, emigração de, 364
 Leucotrieno, 198
 Leucotrieno, receptores, bloqueio de, 354
 Leuprorrelina, 236, 246
 Levetiracetam, 336
 Levocetirizina, 130
 Levomedetomidina, 80, 81
 Levomepromazina, 232, 342
 Levonorgestrel, 250
 Levosimendana, 146
 Lidocaína, 150, 208, 328
 Ligação às proteínas, 48
 Ligação
 – covalente, 76
 – não covalente, 76
 Ligação, tipos de, 76
 – ligação covalente, 76
 – ligação não covalente, 76
 Lincosamida, 278
 Lindano, 290
 Linezolid, 276
 Linstrenol, 248
 Linfócitos,
 – inibição da multiplicação, 364
 – inibição de ativação, 364
 – inibição de liberação, 364
 – inibição da entrada no SNC, 364
 Linsidomina, 138
 Lipólise, 108
 Lipoproteínas, metabolismo das, 170
 Lipressina, 180
 Liraglutida, 262
 Lisdexanfetamina, 112
 Lisinopril, 142
 Lisurida, 334
 Lítio, indicações de tratamento, 230
 Lítio, íons, 230, 240
 Lixisenatida, 262
 Loção, 32
 Lomitasina, 172
 Lomustina, 298
 Loperamida, 188
 Loratadina, 130
 Lorazepam, 344
 Losartana, 142
 Lovastatina, 172
 Loxapina, 234
 LSD, 132, 144

Lugol, solução de, 240
 Lumiracoxibe, 202
 Lúmen coronário, 324
 Lumeфанtrina, 292

M

Macitentan, 138
 Macrogol lauril éter, 208
 Maconha, 312
 Macrolíde, 276, 278
 Magaldrato, 184
 Malária, 292
 Mania, tratamento de, 230
 Manitol, 176
 Maprotilina, 228
 Maraviroque, 288
 Mebendazol, 290
 Mecasermina, 236
 Meclozina, 130, 342
 Medetomidina, 80, 81
 Medicamentos,
 – alergia, 90
 – êmese, 342
 – desenvolvimento, 22
 – diagnóstico, 98
 – exantema, 92
 – interações, 48
 – interferências, 160
 – registro, 22
 Mefloquina, 292
 Melarsoprol, 294
 Melatonina, 344
 – agonista de receptor de,
 228
 Melfalana, 298
 Membrana dupla, 36
 Membrana sinovial, inflama-
 ção da, 360
 Membranas, células como
 barreiras, 46
 Menotropina, 250
 Menstruação, 248
 Mepivacaína, 208
 Mercaptopurina, 298
 Meropeném, 270
 Mesalazina, 272, 362
 Mescalina, 132, 312
 Mesna, 298
 Metadona, 210
 – substituição, 212
 Metais pesados, intoxicação
 por, 308
 Metamizol, 200
 Metformina, 262

Metildigoxina, 330
 Metilenodioxianfetamina, 112
 Metilergometrina, 144
 Metilfenidato, 112
 Metilnaltrexona, 214
 Metoclopramida, 340, 342
 Metoexital, 220
 Metoprolol, 116
 Metotrexato, 298, 304, 360,
 362
 Metoxiflurano, 218
 Metronidazol, 274, 294, 362
 Mezlocilina, 270
 Micafungina, 282
 Micobactérias, 280
 Micofenolato de mofetila,
 304
 Miconazol, 282
 Midazolam, 220, 224
 Midriáticos, 124
 Mifepristona, 252
 Miglitol, 262
 Migrânea, ver Enxaqueca
 Minipílula, 250
 Minociclina, 276
 Minoxidil, 136
 Miotonolíticos, 190
 Misoprostol, 198
 Mistel, extrato de, 98
 Mitomicina, 298
 Mitoxantrona, 298, 364
 Mivacúrio, 194
 Mizolastina, 130
 Moclobemida, 112, 228
 Modafinila, 112
 Molsidomina, 138, 326
 Monoaminoxidase, inibidores
 de, 112, 334
 Montelukaste, 354, 356
 Morfina, 16, 210, 328
 – comprimidos retardados,
 212
 – derivado semissintético,
 210
 – 6-glicuronídeo, 212
 Moxonidina, 114
 Mureína, estrutura da, 268
 Muscarina, 118
 Muscarínico, receptor, anta-
 gonistas de, 124
 Músculo cardíaco, consumo
 de oxigênio, 324
 Músculo liso, influências, 144

N

Na₂-Ca-EDTA, 308
 Na₃-Ca-Pentetato, 308
 Nafazolina, 111, 354
 Nalbufina, 214
 Naloxona, antagonista
 opioide, 214
 Naltrexona, 214
 Nandrolona, 246
 Naproxeno, 202, 340
 Narceína, 16
 Narcóticos, 216
 Natalizumabe, 362, 364
 Nateglinida, 262
 Nebivolol, 116
 Nedocromila, 130
 Nelfinavir, 288
 Nematódeos, 290
 Neomicina, 278
 Neostigmina, 278
 Neuraminidase, inibidores
 de, 286
 Neurolépticos, 232
 – atípicos, 234
 – efeitos adversos, 232
 – preparados de depósito, 234
 – receptor de dopamina, 232
 Neuroleptoanalgesia, 216
 Neurônio,
 – pós-ganglionar, 104
 – pré-ganglionar, 104
 Neurônio peptidérgico, 134
 Nevirapina, 288
 Nicardipino, 326
 Nicotina, 118, 314, 316
 Nifedipino, 65, 140, 326
 Nilotinibe, 302
 Nimodipino, 140
 Nisoldipino, 140
 Nistatina, 282
 Nitrato,
 – orgânico, 138, 326
 – tolerância, 138, 326
 Nitrazepam, 344
 Nitrendipino, 140
 Nitroglicerina, 138
 Nitroimidazol, derivados
 de, 274
 Nitroprusseto de sódio, 138
 Nitrostigmina, 122
 NMDA, receptor, 134
 Nome internacional público
 (INN), 26

Norepinefrina, 110
 – transportador, inibidor de, 112
 Noretisterona, 248
 Norfloxacin, 274
 Noscipina, 16

O

Obidoxima, 310
 Ocitocina, 144
 Octreotida, 236
 Ofloxacin, 274
 Organofosforado, 122, 310
 Olanzapina, 230, 234
 Óleo de ricino, 186
 Olmesartana, 142
 Omalizumabe, 356
 Omeprazol, 184
Onchocerca volvulus, 294
 Oncocercose, 294
 Ondansetrona, 132, 298, 342
 Opiato, 210
 Ópio, 210
 Ópio bruto, 4
 Opiode, 210
 – agonistas, 214
 – antagonistas, 214
 – efeitos adversos, 210
 – vício, 210
 Opipramol, 228
 Orciprenalina, 110
 Orlistate, inibidor de lipase pancreática, 352
 Osetamivir, 286
 Osmodiuréticos, 174, 176
 Osteoporose, 348
 Ovulação, 248
 – inibidor de, 248
 Oxacilina, 270
 Oxaliplatina, 298
 Oxazepam, 224
 Oxazolidinona, 276
 Oxidocodona, 210
 Oxidases de função mista, 50
 Óxido nítrico, 218
 Oximetazolina, 111, 114, 354

P

Paclitaxel, 296
 Palifermina, 298
 Paliperidona, 234
 Pancurônio, 194
 Panitumomabe, 96
 Pantoprazol, 184

Papaver somniferum, 210
 Papaverina, 16, 210
 Papoula, 210
 Paracetamol, 200
 Paranoia, 232
 Paraoxon, 122
 Parassimpático, 102, 118
 Parassimpaticolíticos, 124, 126
 Parassimpaticomiméticos, 122
 Paration, 122
 Paratormônio, 264, 348
 – deficiência de, 264
 Parecoxibe, 202
 Paromomicina, 278
 Paroxetina, 228
 Pasireotida, 236
 Passagem através de membranas, 42
 Pasta, 32
 Pegfilgrastim, 168
 Peginterferon, 286
 Pegvisomanto, 236
 Pemetrexede, 298
 Penicilamina, 308
 Penicilina, 268
 – derivados, 270
 – G, ver Benzilpenicilina
 – V, ver Fenoximetilpenicilina
 Penicilina procaína, ver Benzilpenicilina procaína
 Penicilinase, 270
 Pentamidina, 294
 Pentazocina, 210
 Perazina, 232
 Perclorato, inibidor de bomba de iodo, 240
 Perfenazina, 232
 Pergolida, 334
 Peroral, 34
 Petidina, 144, 210
 pH da urina, 58
 Pilocarpina, 122, 346
Pilocarpus jaborandi, 122
 Pílula anticoncepcional, 250
 Pílula do dia seguinte, 250
 Pioglitazona, 262
 Piperacilina, 270
 Piperquina, 292
 Piperonilbutóxido, 290
 Pirazinamida, 280
 Pirenzepina, 124
 Piretanida, 178
 Piretroide, 290

Piridostigmina, 122
 Pitavastatina, 172
 Pixantrona, 298
 Placa motora, 192
 Placebo, 98
 Placenta, permeabilidade da, 94
 – barreira, 40
 Plaquetas, aglutinação das, 166
 Plasma desidratado, conservado, 168
 Plasmina, inibidores, 164
 Plasminogênio, ativadores, 164
 Platelminatos, 290
 Platina, fármacos contendo, 298
 Pó, 32
 Poliartrite crônica, 360
 Polidocanol, 208
 Polimerizado de gelatina, deficiência de volume, 168
 Polimixina B, 272
 Pomada, 32
 Pomalidomida, 300
 Posaconazol, 282
 Pós-menopausa, – hormonioterapia, 248
 – osteoporose, 348
 Potencialização, 98
 Pralidoxima, 310
 Pramipexol, 334
 Prasugrel, 166
 Pravastatina, 172
 Prazepam, 224
 Praziquantel, 290, 294
 Prazosina, 114
 Prednisolona, 244
 Preparações bifásicas, 250
 Preparados de ferro, 250
 Prilocaína, 208
 Primaquina, 292
 Primidona, 338
 Princípio do similar, 98
 Probenecida, 350
 Procaína, 208
 Procarbazina, 298
 Processos de defesa da parede intestinal, 362
 Prognóstico de longo prazo, melhora do, 326
 Prometazina, 130
 Propafenona, 150, 152

Propofol, 216, 220
 Propranolol, 61, 116
 Prostacilina, 198
 Prostaglandina, 198
 – E1, 136
 – inibidor de síntese, 360
 Proteossomos, inibidores, 300
 Proteína associada à resistência a múltiplos fármacos, 50
 Proteínas humanas,
 – como medicamento, 20
 – produção biotécnica, 20
 – tratamento de substituição, 20
 Proteínas, inibidores da síntese de, 276
 Proteínas, receptores reguladores da síntese de, 82
 Proteínas plasmáticas, ligação às, 48
 Protipendil, 232
 Provas,
 – clínicas, 22
 – pré-clínicas, 22
 Prucaloprida, 132
 Psicodélico, 312
 Psicovegetativo, desacoplamento, 222
 Psilocibina, 132, 312
 Psilocina, 312
 Pulmões como tampão, 60

Q

Quelantes, 308
 Quimioterapia anticâncer, de apoio, 298
 Quimioterapia de apoio, 298
 Quinagolida, 128
 Quinapril, 142
 Quinidina, 150
 Quinina, 292

R

Rabeprazol, 184
 Racecadotril, 188
 Racemato, 80
 Raloxifeno, 252, 348
 Raltegravir, 288
 Ramipril, 142
 Ranibizumabe, 21, 302
 Ranitidina, 130, 184
 Ranolazina, 326
 Rapamicina, 306

Rasagilina, 334
 Rasburicase, 350
 Reabsorção renal de NaCl, 176
 Reação anafilática, 90
 – citotóxica, 90
 – imediata, 92
 Reações de acoplamento, 56
 Reações de oxidação, 52
 Reações de redução, 52
 Reações imunes, inibição de, 304
 Reboxetina, 112, 228
 Receptor cainato, 134
 Receptor NMDA, 134
 Receptores, 36
 – α , alfa, 110
 – β , beta, 110
 – dessensibilização, 108
 – endocitose de, 108
 – síntese, 108
 – tipos de, 82
 Receptores acoplados à proteína G (GPCRs), 82, 84
 Redutase hepática, 50
 Reidratação oral, soluções para, 188
 Relação,
 – dosagem-efeito, 86
 – dosagem-frequência, 54
 – temporal da concentração do fármaco, 64
 Relações concentração-efeito, 70
 Relaxantes musculares, 192
 – despolarizantes, 192
 – não despolarizantes, 194
 Remifentanila, 214
 Renal, eliminação, 62
 Renina, 142
 Renina, inibidores de, 142
 Renina-angiotensina, inibidores, 142
 – aldosterona, sistema, 136
 Repaglinida, 262
 Reschaw, célula de, 190
 Resistência, plasmídeo de, 266
 Resistência bacteriana, 266
 Retal, 34
 Retardo, 28
 Reteplase, 164
 Ribavirina, 286
 Rifabutina, 274
 Rifampicina, 54, 274, 280

Rifaximina, 274
 Rilpivirina, 288
 Rimonabanto, 352
 Riociguat, 138
 Risco cardiovascular, 322
 Risco-benefício, avaliação, 24
 Risedronato, 348
 Risperidona, 234
 Ritonavir, 288
 Rivaroxabana, 158
 Rivastigmina, 122
 Rocurônio, 194
 Rofecoxibe (Vioxx®), 202
 Roflumilaste, 358
 Ropirinol, 334
 Ropivacaína, 208
 Rosuvastatina, 172
 Rotigotina, 334
 Roxitromicina, 278
 Rupatadina, 130

S

Sal amargo (sulfato de magnésio), 186
 Sal de Glauber (sulfato de sódio), 186
 Sal iodoado, profilaxia, 238
 Salbutamol, 110, 111, 354, 356
Salix alba, 18
 Salmeterol, 111, 356
 Saquinavir, 288
 Sarna, 290
 Sartana, 142
 Secreção renal ativa, 58
 Secretor-mimético, 262
 Selegilina, 112, 334
 Serotonina, 132
 Serotonazol, 282
 Sertralina, 228
 Sevoflurano, 218
 Sibutramina, 352
 Sildenafil, 136
 Silodosina, 114
 Simpático, 102, 104
 Simpatomiméticos, 110, 112, 354
 – α , 114
 – β_2 , 356
 Sinapse adrenérgica, 104
 Sinapse colinérgica, 120
 Sincitiotrofoblasto, 40
 Síndrome coronariana aguda, 328

- Síndrome de Cushing, 242
 Síndrome de Stevens-Johnson, 92
 Síndrome de Wernicke-Korsakoff, 318
 Síndrome de Lyell, 92
 Sinvastatina, 172
 Sirolimo, 306
 Sistema motor, 190
 Sistema nervoso,
 – somático, 102
 – autônomo, 102
 Sistema nociceptivo, 196
 Sitagliptina, 262
 Sitaxentana, 136
 Sofosbuvir, 286
 Solifenacina, 124
 Somatorrelina, 236
 Somatostatina, 236
 Sorafenibe, 300
 Sorbitol, 176
 Sotalol, 152
 Subcutâneo, 34
 Sublingual, 34
 Substância óssea, 348
 Substância P, 134
 Substâncias Z, 222, 344
 Substitutos do plasma, 168
 Succinilidicolina, 192
 Sugamadex, 194
 Sulbactam, 270
 Sulfametoxazol, 272
 Sulfassalazina, 272, 360
 Sulfato de sódio (sal de Glauber), 186
 Sufentanila, 214
 Sulfonamida, 272
 Sulfóxido, 52
 Sulprostona, 144, 198
 Sumatriptana, 61, 132, 340
 Sunitiniba, 300
 Superagonistas GnRH, 246
 Superalimentação, consequências da, 352
 Suramina, 294
 Suxametônio, 192
- T**
 Tabaco, 314
 Tacrolimo, 306
 Talidomida, 300
 Tamoxifeno, 252
 Tansulosina, 114
 Tapentadol, 214
 Taquicardia sinusal, 150
 Taquicinina, 134
 Taquifilaxia, 112
 Tadalafila, 136
 Talidomida, 300
 Tazobactam, 270
 Telaprevir, 286
 Telbivudina, 286
 Telmisartana, 142
 Temazepam, 344
 Temozolomida, 298
 Tenecteplase, 164
 Teniposídeo, 298
 Tensirolimo, 306
 Tensão de parede, diastólica, 324
 Teofilina, 354, 356
 Teratogenicidade, 94
 Terazosina, 114
 Terbinafina, 282
 Terbutalina, 110, 111, 354
 Terfenadina, 130
 Teriflunomida, 364
 Teriparatida, 264, 348
 Terlipressina, 180
 Teste clínico, 22
 – pré-clínico, 22
 Testes duplo-cegos, 98
 Testosterona, 61, 246
 – usos terapêuticos, 246
 Tetraciclina, 276, 294
 Tetraidrocannabinol, 312
 Tetrizolina, 354
 Tiagabina, 336
 Tianeptina, 228
 Tiamida-tireostáticos, 240
 Tiazidas, 174, 322
 Tiazídicos, diuréticos, 178
 Tiazolidinediona, derivados da, 262
 Ticagrelor, 166
 Tigeciclina, 276
 Timolépticos, 226
 Timolol, 116, 346
 Tinidazol, 274
 Tiopental, 220
 Tioridazina, 232
 Tiossulfato de sódio na intoxicação por cianeto, 310
 Tiotepa, 298
 Tiotrópio, 124, 144, 358
 Tipranavir, 288
 Tireostáticos, 240
 Tirofibana, 166
 Tireoliberina, 236
 Tireotricina, 272
 Tireoxina, 238
 – síntese, 240
 Tobramicina, 278
 Tocilizumabe, 304, 360
 Tocólise, 106, 144
 Tolcapona, 334
 Tolônio, cloreto de, 310
 Tolterodina, 124
 Tolvaptana, 180, 182
 Topotecana, 298
 Torasemida, 178
 Toxina botulínica, 194
 Toxina tetânica, 190
 Trabalho de parto, início do, 144
 – interrupção, 144
 Trabectedina, 298
 Traftuprost, 346
 Tramadol, 196, 212, 214
 Transcitose, 40, 42
 Transcriptase reversa, inibidores da, 288
 Transdermal, 34
 Transdução de sinal, 82
 Transferrina, 156
 Transportador ABC, 42, 44, 50
 Transportador de efluxo, 44
 Transportador SLC, 44
 Transporte,
 – ativo, 42
 – passivo, 42
 – mecanismo, 40
 – mucociliar, 30
 – proteína, 36
 – vesicular, 42
 Trastuzumabe, 300, 302
 Trato antinociceptivo, 196
 Triancinolona, 244
 Triantereno, 180
 Triazol, derivados de, antimicrobóticos, 282
 Triazolam, 224, 344
 Trifluridina, 284
 Trifosfato de inositol, 84
 Tri-iodotironina, 238
 Trimetafano, 118
 Trimetoprima, 272
 Trinitrato de glicerol, 138, 326, 328
 Tripanossoma, infecção por, 294
 Triptano, 132, 340

Trombopoetina, 168
Trombose, 158
– profilaxia, 158
– – no choque, 332
– tratamento, 158
Tromboxano A₂, 166, 198
Tropicamida, 124
Tropisetrona, 342
Tuberculose, 280
Tubo neural, defeito do, 154

U

Ulipristal, acetato de, 252
Umeclidínio, 124
Uricolítico, 350
Uricostático, 350
Uricosúrico, 350
Urina, valor de pH, 58
Urocinase, 164
Urticária, 92
Ustequinumabe, 304

V

Valaciclovir, 286
Valdecóxibe, 202
Valganciclovir, 286
Valor de MAC, 218

Valproato, 336
Valsartana, 142
Van der Waals, ligações de, 76
Vancomicina, 268, 270
Vardenafila, 136
Vareniclina, 314
Varfarina, 160
Variantes genéticas, 80
Varicosidades, 104
Vasoconstrição, 106
Vasodilatação, 106
Vasodilatadores, 136
Vasopressina, 180
Vasos de resistência, arterio-
lar, 324
Vecurônio, 194
Venenos de fuso, 296
Venlafaxina, 226, 228
Verapamil, 61, 140, 326
– indicações, 140
Vernacalanto, 152
Vigabatrina, 336
Vildagliptina, 262
Vírus, multiplicação de, 284
Virustáticos, 284
Vismodegibe, 300
Vitamina B₁₂, 154

Vitamina D, hormônio, 264
Vitamina D, profilaxia, 348
Vitamina K, antagonistas,
160
Volume, catecolamina tera-
pia, 332
Von Willebrand, fator de, 166
Voriconazol, 282

W

Wuchereria bancrofti, 294

X

Xilometazolina, 111, 114
Xipamida, 178

Z

Zalcitabina, 288
Zaleplona, 344
Zanamivir, 286
Ziconotida, 208
Zidovudina, 288
Ziprasidona, 234
Zofenopril, 142
Zolpidem, 222, 344
Zônula ocludente, 38